

**PE 521**

2 12 190

**SÍNDROME PULMONAR E CARDIOVASCULAR POR  
HANTAVIRUS: RELATO DE TRÊS CASOS  
PEDIÁTRICOS EM SANTA CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado de Curso: Prof. Dr. Ernani Lange de S. Thiago**

**Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Sônia Maria de Faria**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2005**



03751521

**CHRISTOPHER GALLOTTI VIEIRA**

**SÍNDROME PULMONAR E CARDIOVASCULAR POR  
HANTAVIRUS: RELATO DE TRÊS CASOS  
PEDIÁTRICOS EM SANTA CATARINA**

Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.

**Florianópolis**  
**Universidade Federal de Santa Catarina**  
**2005**

**CHRISTOPHER GALLOTTI VIEIRA**



## **DEDICATÓRIA**

Esta obra é dedicada a todas pessoas que sempre me trataram com carinho e paciência, provando seu amor nos momentos mais difíceis. Em especial, aos meus pais, pelas bases sólidas de educação e respeito que em mim desenvolveram, e pela dedicação e amor com que me educaram e que possibilitaram tornar-me um homem de caráter.

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Dra. Sônia Maria de Faria, por ter, com paciência, aceitado orientar este inexperiente e ansioso aluno em seu trabalho, auxiliando-o em momento decisivo de sua formação profissional; pelo exemplo de profissionalismo, caráter, competência e dedicação às crianças e à ciência.

À minha família, que sempre se preocupou comigo mesmo quando não era necessário, e que sempre me apoiou em minhas decisões, mesmo discordando delas algumas vezes.

À minha namorada, Maíra Fernanda Billo, por compreender minha falta de tempo e por me apoiar do início ao fim desta empreitada.

Aos meus queridos colegas de faculdade José Ricardo Paz, Fabrício Antunes Zanete, Georgen Sousa Hauagge, Sólon Casaletti, Wuilker Knoner Campos, Éder Carlos Lago e João Henrique da Rosa, por terem ouvido minhas reclamações e desabafos, e por terem me tranquilizado nos momentos difíceis.

À enfermeira Luciana Amorim, da Divisão de Vigilância Epidemiológica do Estado de Santa Catarina (DIVE), pelo fornecimento de dados epidemiológicos que suportaram este estudo.

A Genésio Pereira Junior, funcionário do SAME, por ser tão solícito em fornecer os dados dos prontuários dos casos descritos.

## SUMÁRIO

RESUMO.....	iv
SUMMARY.....	v
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1. Agente Etiológico: Os Hantavirus.....	3
2.2. Histórico.....	4
2.3. Hantavirose no Brasil: Dados Epidemiológicos.....	5
2.4. Transmissão.....	12
2.5. Fisiopatologia.....	15
2.6. Quadro Clínico.....	16
2.7. Exames Complementares.....	17
2.8. Diagnóstico Definitivo.....	19
2.9. Diagnóstico Diferencial.....	20
2.10. Tratamento.....	22
2.11. Prognóstico.....	23
2.12. Profilaxia.....	24
3 OBJETIVO.....	25
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	26
5 RELATO DOS CASOS.....	27
6 DISCUSSÃO.....	37
Normas Adotadas.....	42
REFERÊNCIAS.....	43

## RESUMO

Hantavirose é uma zoonose emergente e de descoberta relativamente recente nas Américas, onde se apresenta sob a forma de uma síndrome cardiopulmonar. É causada por um arbovírus da família *Bunyaviridae*, cujos reservatórios primários são roedores silvestres da família *Muridae*. A doença inicia-se com um pródromo febril, com sintomas semelhantes a um resfriado comum, podendo evoluir rapidamente para um quadro grave, e por vezes fatal, de insuficiência respiratória aguda e choque. O diagnóstico é feito através do quadro clínico e história de contato com ratos silvestres e/ou suas excretas; pelos achados radiográficos, que denotam infiltrado intersticial ou alveolar difusos e inespecíficos; por alterações laboratoriais como hemoconcentração, trombocitopenia e leucocitose com desvio à esquerda. Não há tratamento específico, sendo as medidas de suporte ventilatório e o uso de aminas vasoativas indicadas nos casos mais graves. A mortalidade das hantavirose sul-americanas é elevada, atingindo taxas em torno de 40%. Neste trabalho foram relatados os três casos de Síndrome Pulmonar e Cardiovascular por Hantavírus ocorridos em crianças no Estado de Santa Catarina, Brasil, no ano de 2004. O objetivo do estudo foi analisar a forma de contágio e a evolução da doença nesta faixa etária, pois dados epidemiológicos demonstram que o número de óbitos infantis por hantavirose em SC situa-se abaixo do descrito pela literatura. Dos três casos analisados, nenhum foi a óbito, a evolução foi benigna, com variações individuais. Nenhum necessitou ventilação mecânica, e um deles necessitou de internação em Unidade de Terapia Intensiva e de administração de amina vasoativa.

Palavras-chave: Hantavirus; SPCVH; Criança; Evolução benigna

## ABSTRACT

Hantaviruses is an emergent zoonosis, which discovery is relatively recent in Americas, where it comes in a kind of cardiopulmonary syndrome. It is caused by an arbovirus of the family *Bunyaviridae*, which natural primary reservoir are rodents of the *Muridae* family. The disease begins with a prodrome of fever and symptoms that assemble an ordinary cold, which may quickly develop to a serious condition, sometimes fatal, of acute respiratory insufficiency and shock. The diagnosis is performed by evaluation of the symptoms and history of contact with rodents; radiographic findings, which show unspecific bilateral interstitial or alveolar infiltrates; hemoconcentration, trombocytopenia and leukocytosis with a marked left shift, which are the most common laboratorial findings. There is no specific treatment, being the respiratory supportive measures and the administration of vasoactive amines on the severe cases. The lethality of South American hantaviruses is high, sometimes reaching 40%. On this paper we have reported the pediatric three cases of Hantavirus cardiopulmonary syndrome that occurred in Santa Catarina (SC) estate, Brazil, during 2004. The objective was to analyze the ways these children got contaminated, and the clinical development of the disease on this age range. The epidemiological data shows that the number of fatal cases in SC in children, by hantaviruses, is under that found in the literature. Of the three analyzed cases, none died, and their development was benign, with individual variations. None of the cases required mechanical ventilation, and in one of them Intensive Care Unit support and administration of vasoactive amine was required.

Key words: Hantavirus; HPS; children; benign evolution



# 1. INTRODUÇÃO

Hantavirose é uma zoonose emergente no Brasil e no mundo<sup>1,2,3</sup>, que se apresenta de forma aguda, nas formas de febre Hemorrágica com Síndrome Renal (FHSR) e Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH)<sup>2,3</sup> ou Síndrome Pulmonar e Cardiovascular por Hantavirus (SPCVH). É transmitida por algumas espécies de ratos silvestres, geralmente através da inalação de aerossóis de suas excretas contendo partículas virais, principalmente em locais fechados e infestados por esses roedores.<sup>1,2,3,4,5</sup> Nas Américas, até o momento, só foi diagnosticada a SPCVH, embora haja alguns relatos de casos confirmados de FHSR<sup>3,6</sup>, sendo esta última forma transmitida também por roedores e endêmica na Europa e Ásia.

A SPCVH afeta, em geral, indivíduos previamente hígidos, apresentando-se com um pródromo de febre, mialgias, mal-estar, náuseas, diarreia, cefaléia, vômitos, dor abdominal, dor torácica, sudorese e tontura<sup>1,2,3,4,5,7</sup>. Com o início da fase cardiopulmonar, surgem tosse, dispnéia, taquipnéia e hipotensão, e a doença progride rapidamente, necessitando hospitalização e assistência ventilatória nas primeiras 24 horas<sup>3,4,5</sup>. O quadro pode ser grave, chegando ao edema pulmonar não-cardiogênico e choque, podendo levar ao óbito em algumas horas a partir do início da fase cardiopulmonar. Não há tratamento específico, sendo a medida mais eficaz o suporte respiratório e circulatório precoces.<sup>1,3,5,8</sup>

A taxa de mortalidade, hoje em torno de 30% no Brasil<sup>3,4,5</sup>, vem declinando<sup>7,9</sup>, graças ao reconhecimento da doença pelos profissionais de saúde, seu diagnóstico e instituição de tratamento já na sua fase inicial. Ainda não existe vacina para os hantavírus causadores da SPCVH, mas estudos exaustivos com este fim vêm sendo realizados.<sup>10,11,12,13</sup>

No estado de Santa Catarina (SC), o primeiro caso de infecção por hantavírus foi confirmado em 1999, no município de São Lourenço do Oeste. No ano de 2001, houve a primeira morte confirmada por Hantavirus, em um agricultor de quarenta e cinco anos, do município de Arroio Trinta. A partir de 2002, o estado tem registrado ocorrências de floração de taquara em várias áreas, sendo este fato associado ao aumento significativo da população de

ratos pelo aumento da oferta de alimento, fenômeno conhecido por “ratada”. A partir de 2003, o número de casos confirmados da doença aumentou significativamente, especialmente nas cidades de economia agrícola.<sup>14,15,16</sup>

O primeiro caso pediátrico de SC ocorreu em 2000, em um menino de três anos, filho de agricultores, após a infecção ter ocorrido nos pais. Dias após, o filho de cinco anos e a filha de oito meses também foram infectados. Todos tiveram confirmação sorológica, e nenhum foi a óbito.<sup>16</sup>

Em crianças, o número de casos suspeitos e confirmados é bem menos expressivo, assim como o índice de complicações e óbitos. Acredita-se que, por terem menos contato com ratos e locais de infestação, ou por características imunológicas, as crianças estão menos suscetíveis a contraírem a doença, e sua evolução tende a ser menos grave do que a observada em adultos.<sup>1,9,14,16,17</sup> Ao longo dos anos não há registro de óbito em crianças por hantavirose em SC.<sup>9,14,15,16</sup>

No presente trabalho, são relatados os três casos de SPCVH ocorridos em crianças em SC em 2004. Procurou-se evidenciar as variações e particularidades da apresentação e evolução da doença nesta faixa etária.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Agente Etiológico: Os Hantavírus

Os *Hantavirus* são vírus pertencentes à família *Bunyaviridae*, e compreendem mais de 300 espécies distintas, distribuídos nos gêneros *Bunyavirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus* e *Phlebovirus*. Assim como os demais vírus pertencentes à família *Bunyaviridae*, os *Hantavirus* são arbovirus, mas ao contrário do que acontece com os demais gêneros desta família, não há evidência de sua transmissão por vetores artrópodes (mosquitos flebótomos e carrapatos). É através de roedores silvestres que os *Hantavirus* causam zoonose. Não causando doenças em seus hospedeiros primários, eles se mantêm na natureza permanentemente.<sup>1,2,4,18,19</sup>

São vírus RNA esféricos, de fita simples, medindo cerca de 80 a 120 nm de diâmetro, com projeções glicoprotéicas em sua superfície, embebidas em um envelope de dupla camada lipídica. O RNA viral é trissegmentado e com polaridade negativa. Esses segmentos do RNA são denominados L (*large* – grande), M (*medium* – médio), S (*small* – pequeno)<sup>1,2,3,4,5,19</sup>. O pequeno codifica a proteína do nucleocapsídeo, o médio codifica uma poliproteína que, quando clivada, gera as duas glicoproteínas do envelope (G1 e G2) e, finalmente, o segmento maior, codifica a proteína L, que revela funções de transcriptase/replicase viral.<sup>2,3,4,18,19</sup> Os vírus acoplam-se a receptores celulares específicos ( $\beta 3$  integrinas), penetrando por endocitose; a partir de então, realizam sua replicação no citoplasma da célula hospedeira; os nucleocapsídeos são introduzidos no citoplasma por fusão do vírion com a membrana endossomal, iniciando-se posteriormente a transcrição dos genes virais para a produção das proteínas que irão constituir parte dos novos vírions. Essas partículas recém-formadas são, então, transportadas para vesículas secretoras da membrana citoplasmática e liberadas por exocitose.<sup>3,4,19</sup>



## 2.2. Histórico

As doenças causadas pelos *Hantavirus* podem ser graves e até fatais, nas formas de Febre Hemorrágica com Síndrome Renal na Ásia e Europa, e Síndrome Cardiovascular e Pulmonar por Hantavirus (SPCVH) nas Américas.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>

A FHSR é reconhecida desde 1930,<sup>1,3</sup> embora surtos de febre hemorrágica com falência renal tenham sido descritos na Rússia em 1913.<sup>1</sup> Além disso, síndromes clínicas associadas a esses vírus vêm sendo descritas globalmente desde a Antiguidade.<sup>1</sup> Coréia, China, Rússia e Finlândia são os países onde esta forma foi primariamente reconhecida. Esta apresentação é fatal em 10 a 12% dos casos, em média, variando conforme a região e a cepa do vírus ali existente.<sup>1,3,4,8</sup>

O vírus Hantaan foi o primeiro Hantavirus a ser descrito genética e bioquimicamente, em 1976, após ser isolado de um roedor na Coréia. O animal situava-se nas proximidades do rio Hantaan, e é a seu nome que se refere o nome *Hantavirus*.<sup>2</sup> Nesta época, esse vírus causou cerca de 3700 casos de FHSR.<sup>4</sup> Anteriormente, como essa entidade ainda não era conhecida, foi denominada Febre Hemorrágica da Coréia, e acometeu a tropa dos Estados Unidos, que ali lutou na década de 50.<sup>3,4</sup>

A SPCVH, que ocorre no continente americano, é de reconhecimento relativamente recente. Foi descrita pela primeira vez em 1993,<sup>3</sup> durante um surto ocorrido entre os índios navajos em Four Corners, região sudoeste dos EUA. A letalidade desta forma foi de aproximadamente 80% neste surto.<sup>2,4</sup>

Evidências da presença de Hantavirus no Brasil datam da década de 70<sup>4</sup>. No entanto, a primeira cepa de *Hantavirus* só foi isolada em 1982, no Pará, de um *Rattus norvegicus*. Foi também nesta época que se demonstrou a presença de anticorpos para o vírus Hantaan, protótipo do gênero *Hantavirus*, em soros de roedores urbanos em Belém, São Paulo e Recife.<sup>4</sup> Como nos EUA, os primeiros pacientes portadores de SPCVH no Brasil foram diagnosticados em 1993. Tal fato ocorreu na cidade de Juquitiba, estado de São Paulo, quando três irmãos adquiriram a virose em área de desmatamento. Dois morreram. Como a primeira descrição ocorreu neste local, o vírus brasileiro passou a ser conhecido como *Juquitiba*.<sup>4,19</sup>

### **2.3. Hantavirose no Brasil: Dados Epidemiológicos**

Desde o primeiro caso oficial, em 1993, descreveram-se dezenas de casos em diversos estados brasileiros.<sup>9,14,15,19,20,21,22,23</sup> Até o final do ano de 2004, foram diagnosticados e notificados, em todo o Brasil, 485 casos de hantavirose; destes, 205 foram a óbito, o equivalente a 42,26% de letalidade. O número de casos vem crescendo ano após ano, já que em 2002 o número foi de 75 casos, em 2003, de 84, e em 2004, 146 casos. Entretanto, a mortalidade pela doença vem decrescendo no país, embora este índice seja variável de acordo com a região<sup>9</sup>. As tabelas, gráficos, e mapa nas páginas subseqüentes, informam sobre a história da doença no Brasil: número de casos e taxa de letalidade no país e por regiões, distribuição geográfica, sazonalidade, distribuição por sexo e por faixa etária.



Tabela 1 - Histórico da Hantavirose no Brasil<sup>9</sup>

UF	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004*	Total
Amazonas												2	2
Pará			1					1			2	1	5
NORTE			1					1			2	3	7
Maranhão								1	2			4	7
R.G. do Norte							1		1				2
Bahia				1									1
NORDESTE				1			1	1	3			4	10
Minas Gerais						2	3	9	5	14	21	37	91
São Paulo	3			2		5	10	1	8	15	18	11	70
SUDESTE	3			2		7	13	10	13	29	39	48	164
Paraná							7	25	30	15	14	8	99
Santa Catarina							1	5	15	12	16	36	85
R.G. do Sul						4	4	10	6	7	2	5	38
SUL						4	12	40	51	34	32	49	222
Mato Grosso							3	3	10	12	5	7	40
Goiás								1			2	9	12
D. Federal												30	30
CENTRO OESTE							3	4	10	12	7	46	82
TOTAL	3		1	3		11	29	56	77	75	84	146	485

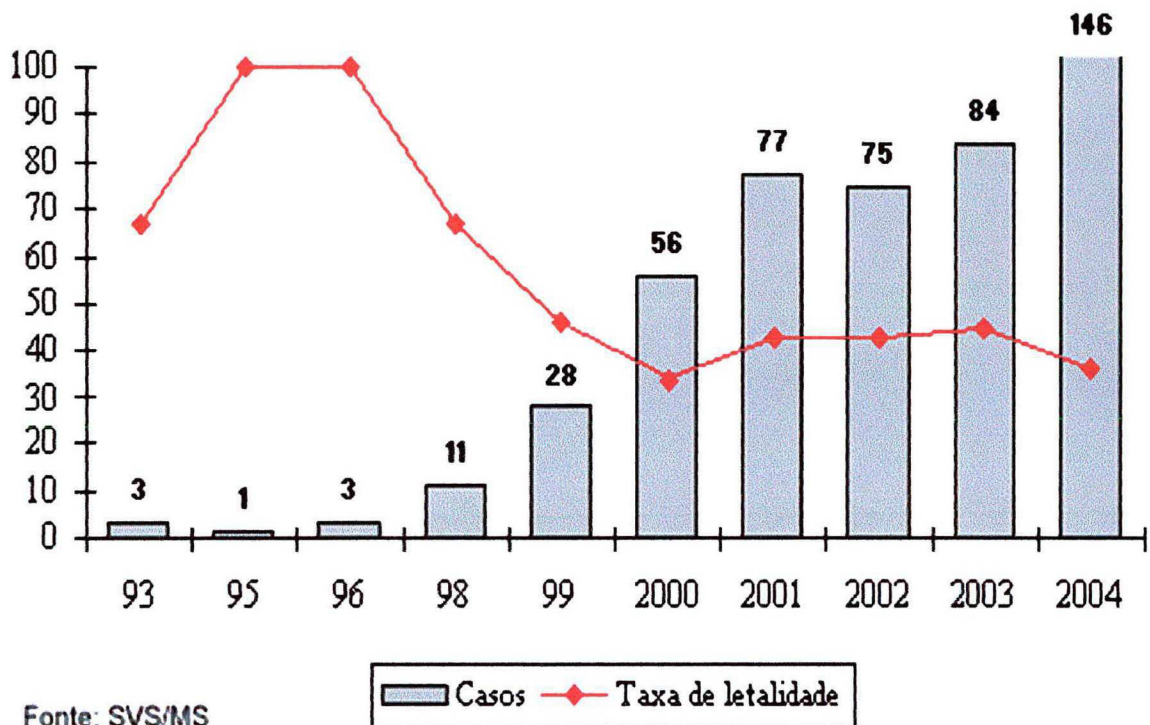
\* Do total, 205 foram a óbito

\* Fonte: SVS/MS

\* Dados sujeitos a revisão

Os estados da federação suprimidos na tabela 1 não registraram nenhum caso de hantavirose até o presente momento.

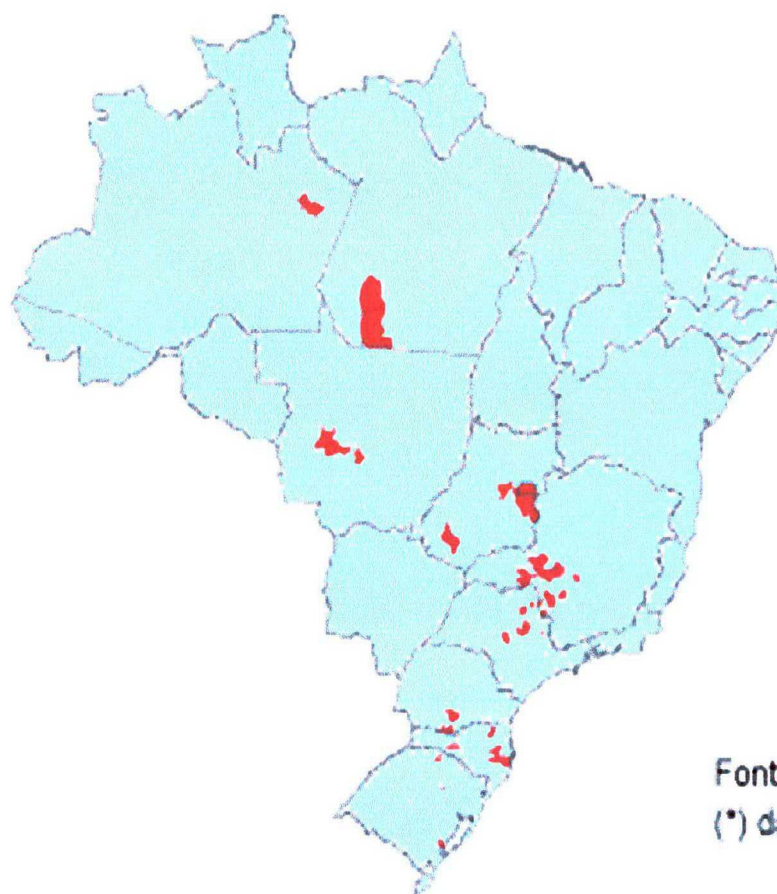
**Gráfico1 - Hantavirose: casos e taxa de letalidade. Brasil, 1993 – 2004.<sup>9</sup>**



Apenas no ano de 2002 houve decréscimo no número de casos em relação ao ano anterior. Até o dia 21 de dezembro, foram confirmados no Brasil, no ano de 2004, 146 casos novos de hantavirose. O número de casos registrados até esta data é equivalente a 170% ao total de notificações do ano de 2003 (Gráfico1).



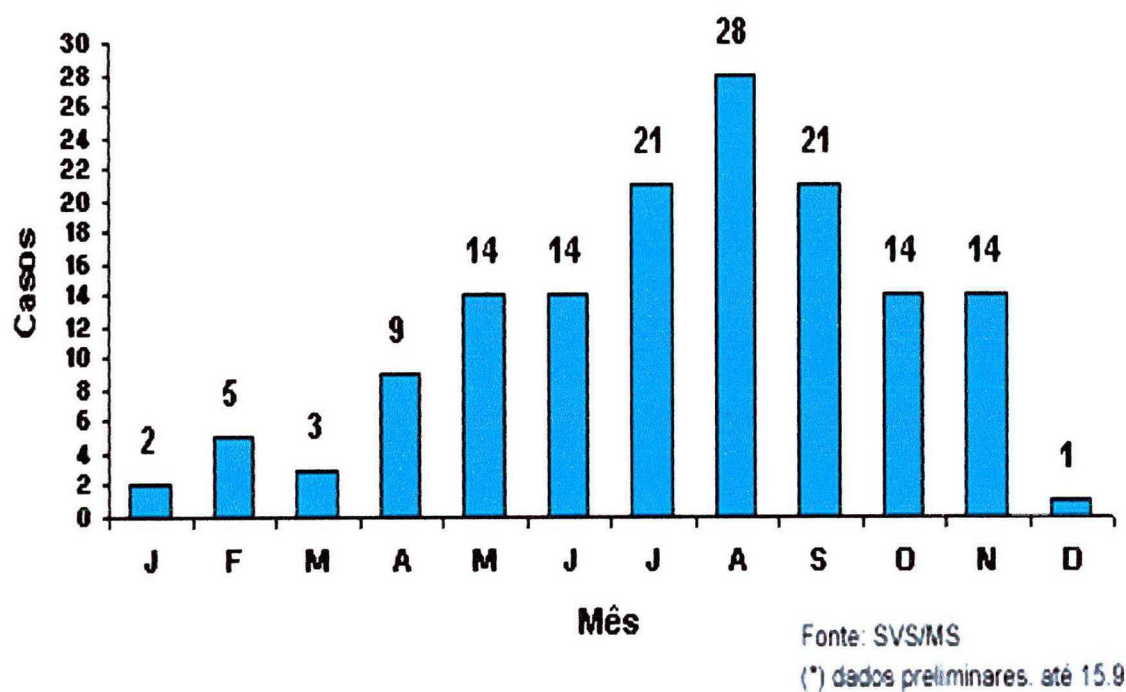
**Figura 1- Áreas de transmissão de hantavírus no Brasil, 2004<sup>9</sup>**



Fonte: SVS/MS  
(\*) dados preliminares.

Os 146 casos foram detectados em 10 (37,0%) das unidades federadas, sendo que apenas a região Nordeste não registrou casos. Cerca de 70,5% dos casos foram detectados em Minas Gerais, Santa Catarina e no Distrito Federal. A extensão geográfica da doença está limitada a 61 áreas ou municípios de transmissão, o equivalente a 1,1% do total de municípios brasileiros (mapa 1).

**Gráfico 2 - Hantavirose: casos por mês de início de sintomas. Brasil, 2004\*<sup>9</sup>**



Foram detectados casos em todos os meses do ano, sendo que 47,9% (70) foram registrados no período entre julho a setembro, com o incremento de casos iniciando-se a partir de maio. (gráfico 2).

Tabela 2 - Número e percentual de casos de hantavirose por faixa etária. Brasil, 2004\*<sup>9</sup>

Faixa Etária	Casos	%	% acumulado
< 10 anos	01	0,7	0,7
11 - 20 anos	20	13,6	14,3
21 - 30 anos	38	26,2	40,5
31 - 40 anos	30	20,5	61,0
41 - 50 anos	29	19,8	80,8
51 - 60 anos	21	14,4	95,2
61 70 anos	06	4,1	99,3
> 70 anos	01	0,7	100,0
Total	146	100,0	-

Fonte: SVS/MS  
(\*) dados preliminares

Tabela 3 - Hantavirose: casos, óbitos e letalidade por sexo. Brasil, 2004\*.<sup>9</sup>

Sexo	Casos	%	Óbitos	%	Taxa de letalidade (%)
Masculino	103	70,5	35	66,0	34,0
Feminino	43	29,5	18	34,0	41,9
Total	146	100,0	53	100,0	36,3

Fonte: SVS/MS  
(\*) dados preliminares



Em relação ao perfil das pessoas acometidas pela hantavirose em 2004, 70,5% (103) eram do sexo masculino e 97 casos (66,4%) tinham idade entre 21 e 50 anos (tabelas 1 e 2). O intervalo de idade variou entre 07 e 71 anos, a média e a mediana foram de 36 anos e a moda de 22 anos. Cerca de 70,5% dos óbitos ocorreram em pacientes do sexo masculino. No entanto, a letalidade em mulheres foi 23,2 % maior do que a mesma taxa no sexo masculino (tabela 3).

**Tabela 4 - Hantavirose: casos, incidência, óbitos, mortalidade e letalidade por Unidade Federada. Brasil, 2004\*.<sup>9</sup>**

UF	Casos	%	Incidência (?100.000)	Óbitos	Mortalidade (/100.000)	Taxa de letalidade (%)
AM	02	1,4	0,065	-	-	-
DF	30	20,5	1,343	12	0,537	40,0
GO	09	6,2	0,167	06	0,111	66,7
MG	37	25,3	0,197	10	0,053	27,0
MT	07	4,8	0,259	05	0,185	71,4
PA	01	0,7	0,015	-	-	-
PR	08	5,5	0,080	04	0,040	50,0
RS	05	3,4	0,047	-	-	-
SC	36	24,7	0,633	09	0,158	25,0
SP	11	7,5	0,028	07	0,018	63,6
Total	146	100,0	0,082	53	0,030	36,3

Minas Gerais e Santa Catarina foram os estados mais atingidos pela hantavirose com 36 e 37 casos, respectivamente. No entanto, o Distrito Federal apresentou as maiores taxas, tanto de incidência (1,343/100.000), quanto de mortalidade (0,537/100.000) (tabela 4).



Dos 146 casos, 93 (63,7%) pacientes tiveram alta por cura. O estado de Santa Catarina apresentou, no período analisado, a menor taxa de letalidade: 25,0% em 36 casos, seguido de Minas Gerais (27,0%) e Distrito Federal (40,0%). Essas unidades federadas, em conjunto, registraram 70,5% (103) do total de ocorrências, contribuindo diretamente para que a taxa média de letalidade do Brasil, até o momento, fosse de 36,3%, percentual esse inferior às taxas dos últimos anos (tabela 4).

As espécies de Hantavirus costumam receber a denominação do local onde foram identificadas.<sup>(2,5,20,23,24,25)</sup> No Brasil, atualmente, foram identificados como causadores de SPCVH os vírus Jucituba (SP), Araraquara (SP), Franca (SP), Castelo dos Sonhos (PA), Rio Mearim (RN) e Anajatuba (MA).<sup>3,4,7,8,20,23,24</sup>

## 2.4. Transmissão

Os reservatórios de Hantavirus causadores de SPCVH são roedores silvestres pertencentes à ordem *Rodentia*, família *Muridae*, subfamília *Sigmodontinae*, que só existem nas Américas.<sup>2,3,4,8</sup> Esta subfamília contém cerca de 430 espécies, compreendendo roedores selvagens. No entanto, algumas espécies selvagens podem infestar habitações rurais e áreas suburbanas.<sup>3,4,14,15</sup> Há evidências de co-evolução entre os Hantavirus e seus hospedeiros através de milhares de anos, supostamente como forma de adaptação.<sup>4</sup> Provavelmente esta seja a explicação para o fato de que cada Hantavirus tenha como hospedeiro uma espécie de roedor exclusiva.<sup>1,3,4</sup> Um terceiro grupo de roedores, da subfamília *Arvicolinae*, relaciona-se a outros Hantavirus, os quais não causam SPCVH. No Brasil, detectaram-se anticorpos contra Hantavirus em *Akodon sp* (rato da mata), *Oligoryzomys sp* (ratinho do arroz) e *Bolomys lasiurus sp* (rato do rabo peludo).<sup>2,4,26,27</sup> As três espécies estão ilustradas na figura 2:

*Akodon sp*



*Oligoryzomys sp*



*Bolomys lasiurus*



Figura 2: Espécies de roedores associados a Hantavirose no Brasil.

Fonte: CDC - [www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/index.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/index.htm)

Os roedores infectados não desenvolvem doença, tornando-se portadores crônicos<sup>1,26,27</sup>. Disseminam o vírus entre si horizontalmente, através de mordeduras, quando há comportamento agressivo (disputas por fêmeas, território, alimento, etc), especialmente em condições de grande e rápida reprodução dos roedores. Não foi demonstrada transmissão vertical.<sup>1,3,4,5</sup>

A transmissão da hantavirose para o homem ocorre da mesma forma em todo o mundo, e se dá principalmente através da inalação de partículas aerossolizadas presentes na urina, fezes ou saliva secas dos roedores.<sup>1,2,3,4,5</sup> Mais raramente, pode ocorrer contágio por mordedura de animais contaminados,<sup>28</sup> inoculação em pele ou mucosas com solução de continuidade, ou ainda, ingestão de água ou alimento contaminados pelo vírus<sup>1,2,3,4</sup>. Os animais domésticos não transmitem a doença, mas podem trazer animais infectados para próximo dos seres humanos.<sup>2,3</sup>

Em 1996, descreveu-se na Argentina um surto causado pelo vírus *Andes*, no qual relatou-se transmissão interhumana do vírus entre os profissionais da saúde.<sup>2,29</sup> Outros estudos foram realizados, com resultados que sustentam esta possibilidade.<sup>30,31,32</sup> Até o presente momento, não há indícios de transmissão interhumana de outras espécies de hantavírus.<sup>1,2</sup> A partir de então, principalmente na América do Sul, recomenda-se o isolamento respiratório dos pacientes com hantavirose.

A transmissão pode ocorrer em qualquer local infestado por roedores como, por exemplo, paióis de fazenda, galpões para armazenamento de grãos, porões ou sótãos de casas velhas ou abandonadas e também, habitações humanas em geral, construídas ao lado de matas ou outros ambientes silvestres.<sup>2,14,15</sup>

A doença tem sido observada também em áreas periurbanas, onde as habitações humanas são construídas muito próximas a áreas rurais, pastos ou depósitos para armazenamento de cereais.<sup>8,14,15</sup> Os roedores podem invadir facilmente as casas nesses locais à procura de alimento, particularmente em períodos de seca ou mesmo fugindo de queimadas realizadas em plantações de cana de açúcar ou em campos de capim seco. A grande expansão das áreas urbanas, ocupando espaços outrora considerados rurais, tem permitido maior contato do homem com os reservatórios naturais dos hantavírus.



Outra maneira de aquisição desses agentes patogênicos ocorre quando o homem se abriga temporariamente em construções fechadas há semanas ou meses, em áreas rurais, margens dos rios ou em ambientes silvestres, para atividades de lazer, tais como caça ou pesca.

As hantavirose têm sido também consideradas doenças de caráter profissional. Determinados grupos são acometidos por essas enfermidades, tais como fazendeiros, engenheiros agrônomos, veterinários, geólogos, trabalhadores da construção civil (que fazem obras em zonas rurais) e biólogos, que se dedicam ao estudo de pequenos mamíferos<sup>1,2,7,8,14,15,16</sup>. Esses profissionais expõem-se a esses vírus e muitos apresentam anticorpos circulantes, sem jamais terem tido sinais de doença.

As pessoas que possuem anticorpos contra o hantavírus em seu soro, denotando infecção prévia (IgG), estão imunizadas contra qualquer tipo de *Hantavirus*, mesmo que nunca tenham apresentado sintomas da doença (formas subclínicas).<sup>33,34,35</sup> No Brasil, mais de 50% das infecções ocorreram em indivíduos ligados às atividades agropecuárias.<sup>7,8,14</sup>

## 2.5. Fisiopatologia

A infecção, provavelmente, desencadeia uma resposta imune exagerada contra o microorganismo.<sup>1</sup> Os *Hantavirus* americanos utilizam as  $\beta 3$  integrinas como receptores para infectar as células. Estas proteínas compõem as *tight-junctions* que unem as células endoteliais e fecham a barreira alvéolo-capilar. A agressão imune ao endotélio capilar, particularmente nos pulmões, causa extravasamento de líquidos e edema pulmonar, levando à insuficiência respiratória de forma aguda. Como as plaquetas também possuem  $\beta 3$  integrinas, estas são infectadas pelo *Hantavirus*, o que acarreta trombocitopenia e redução da adesividade plaquetária, podendo precipitar fenômenos hemorrágicos.<sup>3,4,5</sup>

O exame anatomo-patológico dos pulmões nos casos fatais de SPCVH mostra edema alveolar difuso, membranas hialinas e infiltrado intersticial linfocitário. Em virtude do bom estado de preservação das células endoteliais pulmonares, da hemoconcentração, e da presença ocasional de derrame pleural, supõe-se que na SPCVH ocorre extravasamento de líquidos para

o interstício pulmonar e alvéolos,<sup>1,3,5</sup> o que explica a grave insuficiência respiratória que estes pacientes apresentaram. Estudos imuno-histoquímicos em tecido pulmonar mostram a extensa distribuição de antígenos virais em células endoteliais<sup>1,2</sup>, sem evidências de necrose celular.

Os antígenos virais também se encontram presentes em outros órgãos, tais como, coração e tecido linfóide.<sup>1</sup> Também se encontram no sangue, interstício pulmonar, espaços portais hepáticos e baço células semelhantes a linfócitos atípicos, denominados imunoblastos. Pode haver focos de necrose hepatocítica, que justificariam o aumento discreto das transaminases séricas, constantemente observados nos pacientes com as formas graves da virose.

Nos pulmões, há infiltração considerável de linfócitos TCD8, que também se encontram presentes no sangue periférico, sob a forma de linfócitos atípicos. Essas células, depois de ativadas, são capazes de produzir citocinas que atuarão diretamente sobre o endotélio vascular ou estimular macrófagos locais a produzirem mais citocinas, como o fator de necrose tumoral, a interleucina 1, o interferon gama, o fator ativador de plaquetas e os leucotrienos; essas substâncias, ao aumentarem a permeabilidade vascular, levam à maciça transudação de líquidos para o espaço alveolar, desencadeando edema pulmonar e insuficiência respiratória aguda. Estes fenômenos são reversíveis. Os anticorpos, particularmente os da classe IgM, surgem rapidamente no curso da infecção e facilitam o diagnóstico em fase precoce da doença.<sup>4,8</sup>

## 2.6. Quadro Clínico

Na SPCVH, o período de incubação dura de 0 a 33 dias, com média de 15 dias. O quadro clínico se constitui, em adultos, de uma fase prodrômica e uma fase cardiopulmonar.<sup>1,2,3,4,5</sup> Inicia-se comumente com febre e mialgias. Tosse e coriza não são comuns. É comum o surgimento de cefaléia e sintomas gastrointestinais, como dor e sensibilidade abdominal intensas, podendo simular um abdome agudo. Pode ocorrer ainda náuseas, vômitos e diarreia, além de dor torácica, sudorese e desconforto respiratório.<sup>1,2,37</sup> Esta

fase inicial costuma durar de 3 a 6 dias.<sup>1</sup> Em crianças, a apresentação inicial pode ser mais variada, mas febre é um sintoma persistente. Na faixa pediátrica, a prostração e cefaléia são sintomas comumente relatados. Com o início da fase cardiopulmonar, a doença progride rapidamente, necessitando hospitalização e assistência ventilatória nas primeiras 24 horas<sup>1,2,3,4,5,8</sup>.

A fase cardiorrespiratória da doença caracteriza-se pela progressiva infiltração de líquido e proteínas no interstício e alvéolos pulmonares,<sup>2</sup> levando a taquipnéia, hipoxemia e taquicardia, e muitos desses indivíduos requerem ventilação mecânica. A hipotensão é comum nessa fase e pode evoluir para o choque, em geral, acompanhado de grave depressão miocárdica, evidenciada pelo baixo débito cardíaco e resistência vascular sistêmica aumentada; esse quadro hemodinâmico difere do observado no choque séptico, onde o débito cardíaco revela-se aumentado e a resistência vascular sistêmica diminuída.<sup>1,38,39,40</sup> Muitas vezes, mesmo instituída rapidamente a ventilação mecânica, os pacientes evoluem para o óbito<sup>1,2,3,5,39,40</sup>. Nos casos não fatais, normalmente não há seqüelas.<sup>1</sup> Embora sejam comuns alterações na coagulação sangüínea, fenômenos hemorrágicos e de CIVD são incomuns nesta forma de hantavirose.<sup>1,5</sup>

## **2.7. Exames Complementares**

### **2.7.1. Dados Laboratoriais**

Embora incharacterísticas, as alterações laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico dos casos suspeitos, quando o quadro clínico e dados epidemiológicos são compatíveis. O hemograma mostra, na maioria dos casos, a presença de hemoconcentração, leucocitose com desvio à esquerda, presença de linfócitos atípicos e trombocitopenia.<sup>1,3,4,5</sup>

A hemoconcentração, em geral, resulta do grande fluxo de fluidos do intravascular ao parênquima pulmonar e alguns doentes podem mostrar hematócritos superiores a 60%. A leucocitose cursa com desvio à esquerda, mostrando a presença de mielócitos, promielócitos e metamielócitos, em cerca de 30% dos casos. A presença de linfócitos atípicos no sangue



periférico revela-se comum e sua ocorrência parece ser marcante no início do edema pulmonar. A trombocitopenia ocorre em mais de 80% dos casos e a queda no número de plaquetas costuma marcar a transição entre o período prodrômico e a fase edematosa da doença; na maioria dos casos, o número de plaquetas encontra-se abaixo de 100.000 células/mm<sup>3</sup> (mediana de 89.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>). Após a resolução do processo, o número de plaquetas retorna rapidamente ao normal.<sup>2,3,4</sup>

Além da trombocitopenia, alterações no coagulograma são freqüentes: queda na atividade da protrombina, prolongamento do tempo parcial de tromboplastina, diminuição nos níveis de fibrinogênio sérico<sup>1</sup> e, ainda, aumento considerável nos produtos de degradação da fibrina, indicando a presença de coagulação intravascular disseminada; entretanto, este fenômeno catastrófico raramente ocorre.<sup>1,3</sup>

Os dados obtidos através de uma gasometria arterial também podem ser úteis, podendo demonstrar hipoxemia grave em mais de 90% dos doentes, moderada acidose metabólica e hipocapnia. Os níveis séricos de lactato encontram-se elevados nos casos graves e esse parâmetro laboratorial pode indicar mau prognóstico.<sup>4</sup> A elevação de uréia e creatinina tem sido incomum nas hantaviroses americanas, embora aumentos moderados sejam notados em até 15% dos casos e, provavelmente resultam de hipovolemia e má perfusão renal; a falência renal é incomum. É comum o exame parcial de urina demonstrar proteinúria.<sup>1</sup>

Cerca de 75 a 100% dos pacientes com SPCVH demonstram alterações das provas funcionais hepáticas; os níveis de albumina sérica encontram-se abaixo dos níveis normais em 85% dos casos e, a hipoalbuminemia resulta do grande afluxo protéico do sangue para os alvéolos pulmonares na fase de edema, além de consumo em decorrência do catabolismo excessivo; as transaminases normalmente elevam-se pouco.<sup>3,4,5,8</sup> A fosfatase alcalina e a gama-glutamil transpeptidase, em geral, estão normais. A desidrogenase láctica eleva-se muito, permanecendo assim até a resolução da enfermidade. Como alguns *Hantavirus* podem causar rabdomiólise, CPK e CPK-MB podem estar aumentadas.<sup>3,4</sup>

### 2.7.2. Alterações Radiológicas

As alterações radiológicas observadas na SPCVH são de grande importância para o diagnóstico e para o acompanhamento da evolução do quadro. Estas alterações são indicativas de edema intersticial: linhas B de Kerley, espessamento peribronquiolar, borramento do contorno hilar pulmonar, infiltrado bilateral difuso discreto ou extenso, infiltrado bilateral alveolar (sinal de mau prognóstico) e efusão pleural. O índice cardio-torácico costuma não se alterar. Tais alterações são menos frequentes na Síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA) e auxiliam no diagnóstico diferencial. Se a evolução da doença for favorável, essas anormalidades radiológicas desaparecem em poucos dias.<sup>1,2,3,4,5,8,38,39</sup> No período prodrômico, a radiografia de tórax pode ser normal. Em crianças, estas alterações são semelhantes às dos adultos.<sup>41,42</sup>

### 2.8. Diagnóstico Definitivo

O diagnóstico laboratorial é a única forma de se fazer diagnóstico definitivo.<sup>1,3,4,5,36</sup> Pode ser feito através de ensaio imunoenzimático (ELISA), RT-PCR, Western-Blot, isolamento do vírus e outros.<sup>46,47</sup>

Para este fim, no Brasil, o exame complementar mais comumente utilizado é o teste sorológico de ELISA. Este é realizado de modo indireto para detecção de anticorpos IgG ou por método de captura, para detecção de anticorpos IgM (podem ser detectados desde o primeiro dia da SPCVH). Para tanto, tem-se utilizado antígenos dos vírus *Sin Nombre* ou *Andes*.<sup>4</sup> Comumente, utilizam-se como antígenos a proteína N do nucleocapsídeo viral, ou as proteínas G1 e G2 do envelope viral.<sup>2</sup>

Outros métodos menos utilizados incluem a imunofluorescência indireta com células infectadas por *Hantavirus* em *spot-slide* e o *Western-Blot*.<sup>4</sup> O isolamento do vírus a partir de materiais clínicos de seres humanos é difícil e encerra certos riscos, requer laboratório com



nível de segurança três, pessoal treinado e devidamente paramentado. Por isso, este procedimento é pouco realizado, dando-se preferência ao isolamento do vírus no roedor de área endêmica, através de seu sangue ou soro.

Outra opção menos laboriosa é a de reação em cadeia de polimerase precedida pela transcrição reversa (RT-PCR),<sup>4,47</sup> amplificando fragmentos do genoma viral. Pode ser realizada também com o sangue, soro ou tecidos dos roedores e de humanos. Materiais de necropsia de casos fatais de SPCVH, como pulmões e outros órgãos, podem ser testados por método imunohistoquímico e de hibridação, detectando a presença viral com o tecido visualizado ao microscópio, ou por RT-PCR após extração do RNA tissular.<sup>2</sup>

## **2.9. Diagnóstico Diferencial**

A SPCVH deve ser diferenciada de numerosas outras doenças infecciosas agudas que, freqüentemente, ocorrem, de forma endêmica, em vários países americanos. As pneumonias, principalmente as formas atípicas, têm sido consideradas como diagnóstico diferencial com freqüência.<sup>1,48,49</sup> Diversas patologias não infecciosas devem ser incluídas no diagnóstico diferencial dessa entidade.

No Brasil, o principal diagnóstico diferencial tem sido feito com leptospirose,<sup>5,7,8</sup> já que seu pródromo, na fase anictérica, é muito semelhante, assim como quando há acometimento pulmonar nesta infecção. Além disso, o contato com ratos é dado epidemiológico importante tanto para o diagnóstico de leptospirose quanto para hantavirose. A tabela a seguir apresenta as doenças que têm apresentação clínico-laboratorial similares a SCPH.

**Tabela 5 – Doenças que devem ser incluídas no diagnóstico diferencial da Síndrome cardiopulmonar por hantavírus**

<b>Doenças infecciosas</b>	<b>Doenças não infecciosas</b>
Influenza	SARA (diversas etiologias)
Pneumonia pneumocócica	Síndrome de Goodpasture
Pneumonia aspirativa	Doença cardíaca com edema pulmonar agudo
Legionelose	Estenose mitral
Pneumonia estafilocócica	Infarto agudo do miocárdio
Pneumonia por <i>Mycoplasma</i>	Doenças do colágeno
Choque séptico (Gram – ou +)	Pneumonite eosinofílica
Peste pulmonar	Pneumonite por hipersensibilidade aguda
Antraz respiratório	Carcinoma bronquioloalveolar
Riquetsioses	
Leptospirose (com acometimento pulmonar)	
Dengue (síndrome do choque de dengue)	
Malária (com edema agudo do pulmão)	
Histoplasmose aguda	
Febre Q	
Pneumocistose	

Fonte: Ferreira MS. Hantaviruses. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 36: 81-96, 2003.

## 2.10. Tratamento

Não há tratamento específico para a SPCVH.<sup>1,2,3,8</sup> Mesmo sem confirmação diagnóstica, o paciente com quadro clínico de fase cardiopulmonar, dados laboratoriais compatíveis e história de possível contato com ratos ou suas excretas, deve ser tratado em UTI.<sup>1,2,8,39</sup>

Em caso de dúvida, o diagnóstico diferencial com pneumonias atípicas deve ser feito, e antibióticos de espectro ampliado devem ser utilizados. Cuidado deve ser tomado com a administração intravenosa de fluidos, que se excessiva, poderá precipitar o edema pulmonar.<sup>1,2</sup> A infusão de líquidos deverá ser controlada, utilizando-se parâmetros de pressão venosa central ou através da medida da pressão capilar pulmonar (cateter Swan-Ganz). Grande número de pacientes desenvolvem hipotensão e/ou choque, cujo tratamento deve incluir, além da reposição volêmica, o uso de drogas vasoativas,<sup>1</sup> com efeito inotrópico, tais como dobutamina (5 a 10ug/kg/min) ou dopamina (4 – 8ug/kg/min), administradas por via venosa e de forma contínua.<sup>3,5,8,38,39</sup>

Com o desenvolvimento de insuficiência respiratória e grave hipoxemia, o tratamento deve ser de suporte, incluindo inicialmente suplementação de oxigênio,<sup>1</sup> preferentemente por máscara (com 10 l/O<sub>2</sub>), devendo-se periodicamente realizar a dosagem dos gases sanguíneos para avaliar a eficácia dessa medida. Nos casos mais graves, intubação traqueal se fará necessária, pois o paciente só conseguirá realizar as trocas gasosas com ventilação com pressão positiva.<sup>1,2</sup> O período durante o qual o paciente pode necessitar ventilação mecânica pode variar de alguns dias a 2 semanas. A oxigenação através de membrana extracorpórea (OME) e a inalação de óxido nítrico têm sido utilizadas no tratamento desses pacientes, com alguns estudos reiterando a eficácia da OME, se instituída precocemente.

A duração média da enfermidade desde o início dos sintomas até a cura é de cerca de 7 a 10 dias<sup>1,2,3,5,8</sup>. Entretanto, quase a metade dos doentes morrem após o desenvolvimento do edema pulmonar e do choque, alguns de forma rápida. O uso de corticóides é preconizado por alguns autores<sup>8,38</sup>, embora nenhum estudo tenha comprovado sua eficácia.<sup>3,21,50</sup>



A ribavirina, um análogo de nucleosídeo com ampla atividade antiviral, tem se mostrado ativa *in vitro* sobre os hantavírus. Nenhum estudo ainda comprovou sua eficácia *in vivo*, mas alguns médicos fazem uso dessa substância em seus pacientes na fase inicial da doença.<sup>2,3,5</sup>

Existe vacina eficaz contra os *Hantavirus* que causam FHSR. Porém, apesar de intensas pesquisas, ainda não foi desenvolvida uma vacina capaz de, no ser humano, prevenir a infecção pelos hantavírus causadores de SPCVH.<sup>2,3,5,8,10,13</sup>

## 2.11. Prognóstico

A gravidade da doença está intimamente relacionada à cepa infectante.<sup>1,3,4</sup> As formas de infecção por *Hantavirus* na América do Sul incluem apresentações clínicas que variam de infecções assintomáticas e formas leves de doença à SPCVH. O prognóstico, nos casos graves de SPCVH, é ruim e a taxa de letalidade, em qualquer dos países americanos onde a doença ocorre, é elevada, evoluindo para o óbito cerca de 40 a 50% dos doentes. Em algumas áreas, onde o reconhecimento da síndrome tem sido realizado precocemente e a terapia de suporte adequadamente conduzida, a taxa de sobrevivência tem aumentado, alcançando percentuais de 70 a 80%.<sup>4,8</sup>

SPCVH tem sido reconhecida com pouca frequência em indivíduos menores que dezessete anos<sup>1,7,8,9,43,44,45</sup>. No Brasil, especialmente no sudeste e sul, as crianças parecem menos suscetíveis a contraírem a infecção; e quando isto ocorre, é comum que a apresentação seja semelhante à dos adultos, porém frequentemente mais benigna.<sup>1,9,14,15,16</sup> No entanto, há a necessidade de serem realizados mais estudos neste âmbito.

## 2.12. Profilaxia

A prevenção contra o contágio da hantavirose pode ser feita de algumas formas, como através do controle de roedores e através de normas de precaução com roedores silvestres e de laboratórios. O controle de roedores se faz da seguinte forma: eliminação de todos os resíduos que possam servir de fonte de alimento e de abrigo, evitar entulhos, armazenar insumos e produtos agrícolas longe das residências e em galpões elevados de 30 a 34 cm do solo; quando armazenados em casa, devem ser guardados em recipientes fechados; além disso, vedar fendas das residências e manter coleta e disposição de lixo adequadas, e o plantio distante 30 metros das residências.<sup>2,7,13,14</sup>

Controle através de precauções com roedores silvestres e de laboratórios: como no momento não se conhece todos os roedores potenciais transmissores, recomenda-se que todos devam ser considerados potencialmente contaminados, e por isso devem ser manejados observando as normas de biossegurança específicas. Desinfecção de ambientes potencialmente contaminados: usar desinfetantes como o hipoclorito de sódio a 0,3%, (aproximadamente 1 medida de água sanitária comercial, ou alvejante comercial, diluída em 9 medidas de água).

Em habitações fechadas, deve-se ventilá-las por 30 minutos, antes da entrada, que deve se dar com proteção respiratória (máscaras ou equipamentos de pressão positiva). Realizar a limpeza do piso e móveis com um pano umedecido em detergente ou desinfetante, que evitará a formação de aerossóis. Alimentos e outros materiais contaminados devem ser enterrados em bolsa plástica dupla, previamente molhados com detergentes. Só manipular roedores mortos, objetos ou alimentos contaminados, com luvas de borracha. Esses deverão ser eliminados em bolsa plástica, como recomendado para os alimentos. Todos os operadores que atuam na limpeza dos locais afetados devem ser devidamente treinados para desenvolver suas atividades de maneira segura.<sup>2,7,13,14</sup>

### **3. OBJETIVO**

Realizar revisão da literatura sobre síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavírus.

Descrever os três casos de hantavirose que acometeram crianças no estado de Santa Catarina em 2004, atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão. Analisar os aspectos relativos aos dados epidemiológicos no Brasil e das Unidades Federadas, comparativamente com os dados de Santa Catarina; manifestações clínicas; diagnóstico, tratamento e evolução de cada caso.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo, do tipo relato de caso, com revisão da literatura. Os dados utilizados para confecção deste trabalho foram obtidos através da análise de prontuários no SAME do HJG; através de discussão com os profissionais que acompanharam os casos; através de dados fornecimentos pela divisão de vigilância epidemiológica do Estado de Santa Catarina.

Relata-se três casos neste estudo, em crianças menores de quinze anos, hospitalizadas no Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, Santa Catarina, ocorridos no ano de 2004. Todos os casos tiveram diagnóstico confirmado através de ensaio imunoenzimático (ELISA) por método de captura, para detecção de anticorpos IgM. Os exames foram realizados no Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo. A coleta das amostras procedeu-se da seguinte forma: para Exame Sorológico, foi colhido assepticamente 05 a 10 ml de sangue. O sangue deve ser colhido em tubos com vácuo. Para evitar risco de hemólise, deve-se fazer a separação do soro antes de enviá-lo ao laboratório. Deixar o sangue na temperatura ambiente, de 20 a 30 minutos para permitir a retração do coágulo. Centrifugar a 1500 rpm, durante 10 minutos para separar o soro. Enviou-se a Ficha de Solicitação do Exame; para pesquisa do vírus em amostra de Sangue (detecção do RNA Viral), coletou-se, durante a fase aguda da doença, 5 a 10 ml de sangue sem anticoagulante em tubos com vácuo para isolamento e posterior identificação da cepa de hantavírus.

Logo após a coleta, este frasco com o soro foi colocado em uma caixa de isopor com gelox e levado rapidamente até um freezer a  $-20^{\circ}\text{C}$  para ser congelado e enviado urgentemente em caixa de isopor com muito gelo ou gelox (não pode descongelar) para o LACEN de Florianópolis para ser armazenado em um freezer a  $-70^{\circ}\text{C}$  e aguardar o resultado da sorologia. Os casos positivos foram enviados em nitrogênio líquido para o Instituto Adolfo Lutz de São Paulo.



## 5. RELATO DOS CASOS

### CASO 1

M.S., 11 anos, sexo masculino, natural e procedente do município de Alfredo Wagner. O paciente foi encaminhado com quadro de mialgias e febre há três dias. Há um dia vinha tomando amoxicilina e paracetamol e, conforme relata a mãe, piorou. Retornou à emergência com mialgias, prostração e temperatura axilar (TA) de 40°C, sem outras alterações clínicas. Ao hemograma, apresentava hematócrito de 49%, hemoglobina de 16,5 g/dl e leucócitos de 7700 p/mm<sup>3</sup> (73% segmentados, 6% de bastões, 18% de linfócitos). 93.0000 plaquetas. Procedente de região rural, onde há grande quantidade de ratos próximos à residência.

À admissão, no HIJG, em 20/10/2004, às 22:00 h, apresentava-se afebril, com desconforto respiratório e dor abdominal. Negava mialgias. Referia que recentemente ajudou em limpeza de paiol, onde havia muitos ratos.

Ao exame físico, mostrou-se em bom estado geral, corado, hidratado, levemente taquidispnéico, afebril. A frequência respiratória era de 38 movimentos respiratórios/min. Não foram evidenciadas alterações à ausculta cardíaca e pulmonar. O abdome no momento era plano, flácido, indolor, e sem visceromegalias. Foi inferido o diagnóstico de Síndrome Infecciosa, sendo, pelo quadro clínico e procedência do paciente (onde outros casos já haviam sido diagnosticados), o possível diagnóstico de hantavirose logo considerado. Por isso, foi solicitado novo hemograma, radiografia de tórax e sorologia para leptospirose e hantavirose. O paciente foi internado em área de isolamento não sendo, a princípio, considerado como necessário a internação em Unidade de Terapia Intensiva.

A radiografia de tórax evidenciou infiltrado intersticial difuso bilateral, inespecífico, interpretado como pneumonia atípica (Fig. 3). Ao hemograma, o hematócrito era de 44,7%,



hemoglobina de 15,6 g/dl; leucócitos de 18300 p/mm<sup>3</sup>, sendo 68% neutrófilos segmentados e 2% bastonados. Não foram visualizados linfócitos atípicos, nem mielócitos.

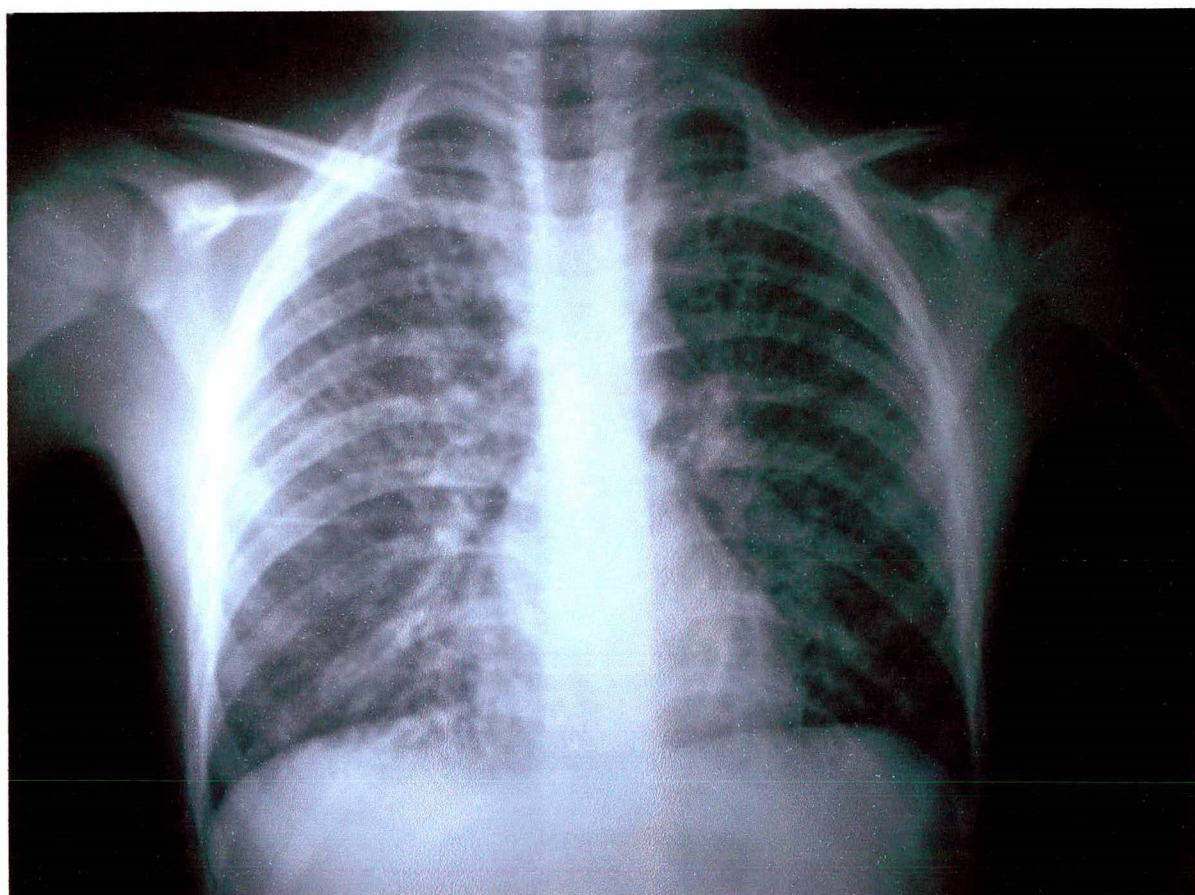


Figura 3: Radiografia realizada em 20/10/2004, evidenciando infiltrado intersticial difuso bilateral, principalmente à direita.

Clinicamente, evoluiu no dia seguinte com febre de 39°C, cefaléia discreta e epigastralgia. Negava dispnéia. Ao exame físico, permaneceu em bom estado geral, com membros bem perfundidos, e ausculta pulmonar normal.

Nos dias subseqüentes, iniciou com leve desconforto respiratório, com aumento progressivo. À ausculta pulmonar, o murmúrio vesicular era rude. Manteve-se com picos

febris, mas em bom estado geral e aceitando dieta via oral. Exames laboratoriais: uréia de 37 mg/dl, creatinina de 0,83 mg/dl. Parcial de urina mostrou proteinúria de 1025 mg/L. TAP de 13 segundos, KPTT 45,3 segundos. VHS de 55 mm 1ª hora. A hemoconcentração foi diminuindo em hemogramas seriados. A trombocitopenia aumentou, chegando a 39.000 p/mm<sup>3</sup> no terceiro dia de internação. Houve remissão progressiva da leucocitose. TGO era de 94U/L e TGP era de 18 U/L. O padrão radiológico era de lesões alveolares e intersticiais difusas, bilaterais; linhas B de Kerley; discreto derrame pleural à direita; área cardíaca dentro dos limites normais. Foi iniciado azitromicina.

Como a febre e o padrão radiológico se mantiveram, sem que houvesse piora do quadro clínico ou surgimento de novos sinais ou sintomas, a suspeita de pneumonia atípica foi mantida. Por isso, prosseguiu-se com investigação laboratorial, através de hemogramas seriados, radiografias de tórax, hemocultura, sorologias para toxoplasmose, citomegalovírus e mononucleose. Ao hemograma, a partir do sexto dia de internação, os valores eram normais para as séries branca e vermelha, e o número de plaquetas atingiu 302.000 p/mm<sup>3</sup>. Uréia e creatinina mantinham valores normais, mas função hepática permaneceu alterada (TGO de 64 U/L e TGP de 100 U/L). As sorologias e hemoculturas tiveram resultado negativo.

Já ao décimo dia de internação, persistiam os picos febris, porém esta era a única alteração clínica. O paciente mostrava-se alerta, em bom estado geral, aceitando bem a dieta. A radiografia de tórax mostrava diminuição do infiltrado intersticial difuso (Fig. 4). Neste dia, foram recebidos os resultados para sorologias de leptospirose, não reagente; e para hantavirose, reagente (ELISA IgM positivo). Foi suspensa a administração de azitromicina.



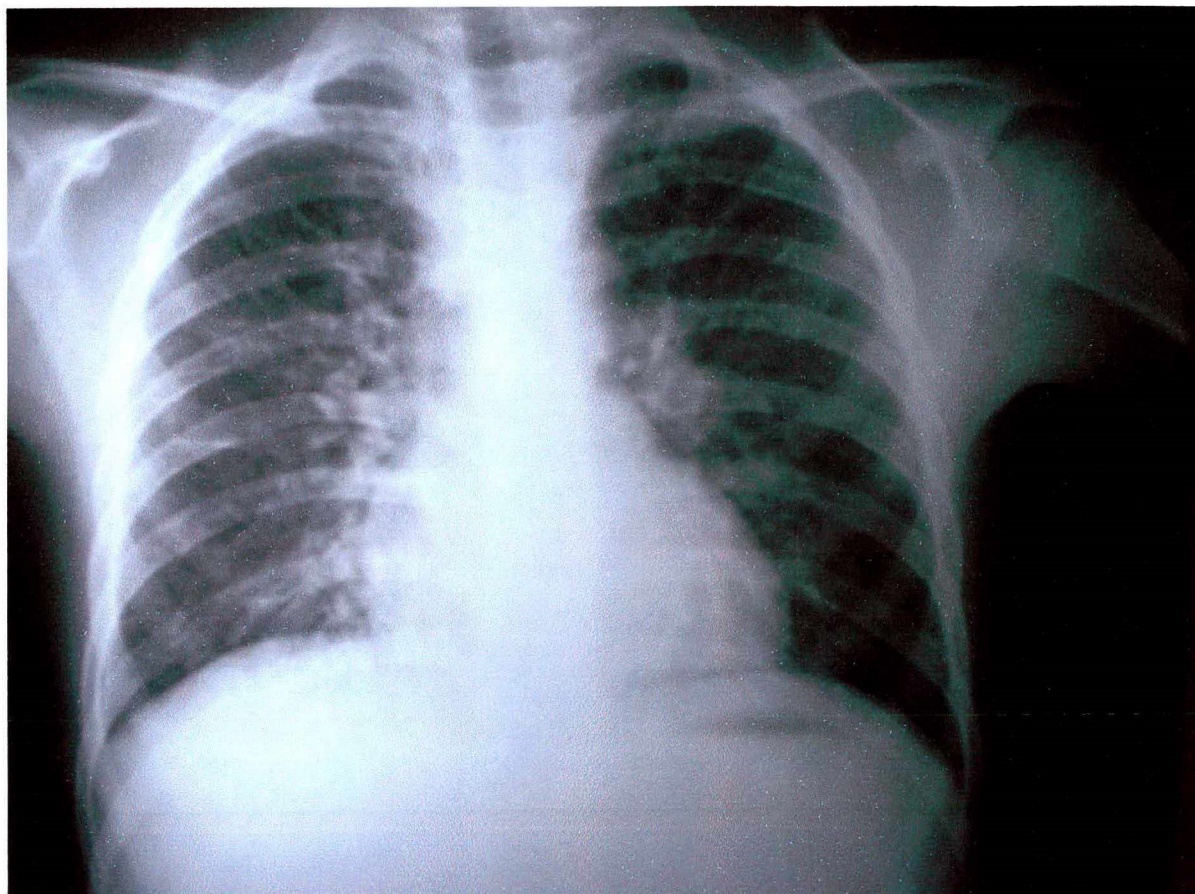


Figura 4: Radiografia realizada em 25/10/2004, demonstrando infiltrado intersticial discreto à direita.

Ficou internado por mais três dias. Durante toda a internação (total de 14 dias), foi tratado apenas com sintomáticos (paracetamol, metoclopramida), além do antibiótico. Recebeu alta sem queixas, com padrão radiológico normal (Fig. 5), e sem febre por 48 horas. A DHL era de 882 U/L, TGP 100 U/L e TGO de 64 U/L. Houve remissão da proteinúria ao exame parcial de urina (PU). Os demais exames mostravam valores dentro da faixa de normalidade.



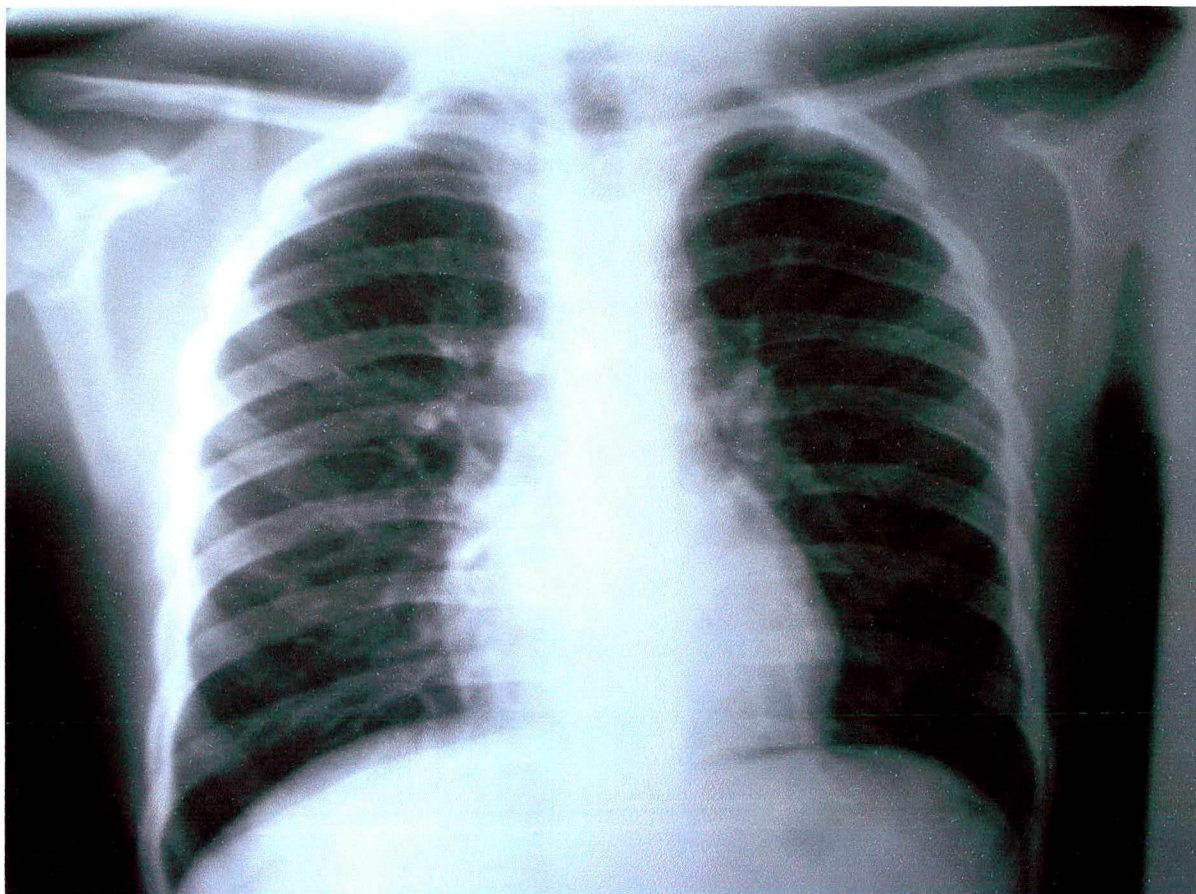


Figura 5: Radiografia realizada em 29/10/2004, dia da alta hospitalar. O padrão radiológico é normal.

**Caso 2.**

L.V., sete anos, sexo masculino, natural e procedente do município de Alfredo Wagner. No momento da admissão, às 22:00 horas do dia 12/11/2004, a mãe do paciente informava que o mesmo apresentava-se em casa, sem procurar auxílio médico, há três dias com febre (não aferida), vômitos e dor abdominal. Reside em área rural, e onde teve contato com paiol com ratos. No momento da avaliação inicial, feita à referida data na emergência do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), o paciente apresentava-se febril (TA 38,8°C), em estado geral regular, hidratado, pálido, hipoativo e taquidispnéico. À ausculta cardíaca, não apresentava irregularidades, a frequência cardíaca era de 100 batimentos/min; já à ausculta pulmonar, tinha murmúrio vesicular presente, bilateral e simétrico, porém apresentava tiragens subcostais leves. A frequência respiratória era de oitenta movimentos respiratórios/min. O abdome era flácido, moderadamente doloroso e sensibilizado à palpação, sem visceromegalias. Ruídos hidroaéreos presentes. Os pulsos carotídeos, braquiais, radiais, femorais e tibiais posteriores eram presentes e simétricos. Os membros se encontravam bem perfundidos. Apresentava petéquias no tronco e rigidez de nuca.

Em virtude da sintomatologia e de residir em área endêmica, com história epidemiológica compatível, o possível diagnóstico de hantavirose logo foi considerado. Foi realizada radiografia de tórax, a qual evidenciou: infiltrado difuso bilateral, discreto aumento da área cardíaca e da trama vascular, como mostra a Figura 6:



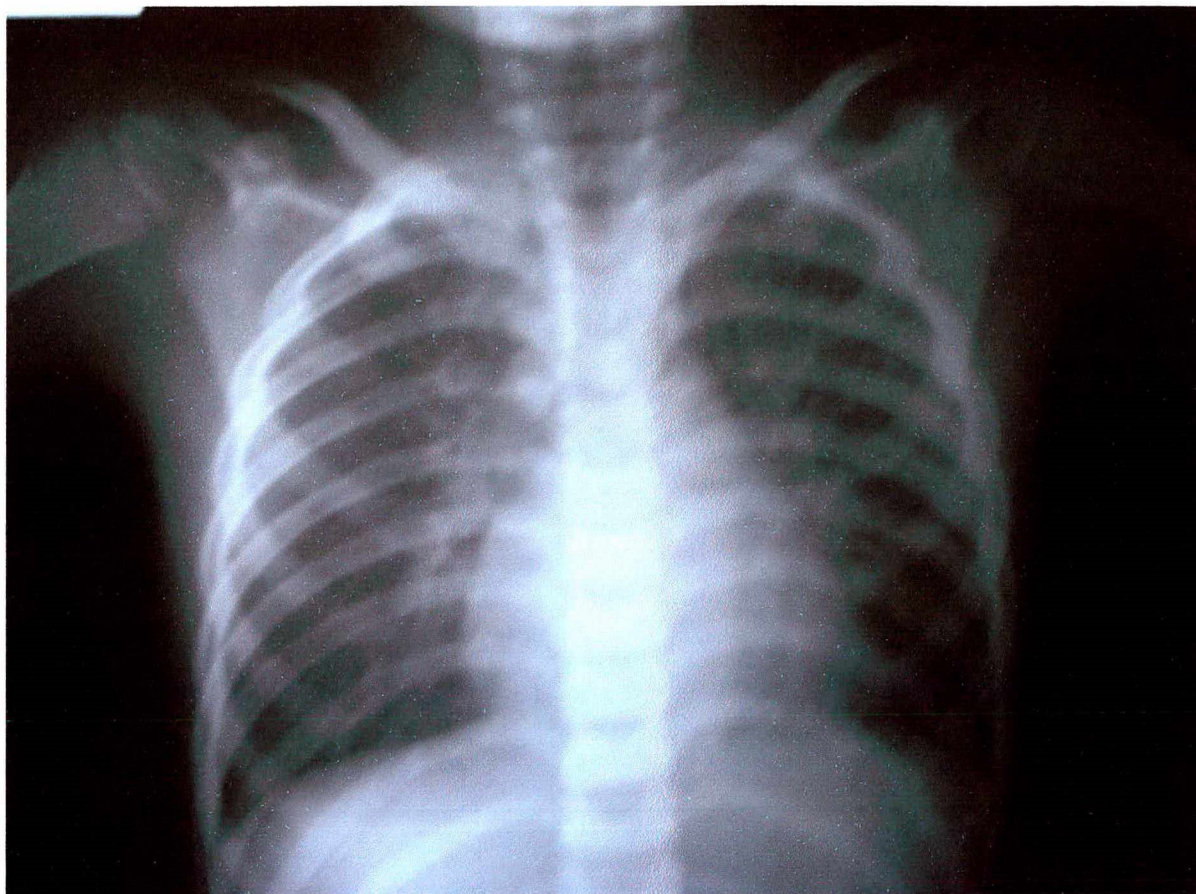


Figura 6: Radiografia realizada em 18/11/2004, evidenciando infiltrado intersticial difuso bilateral.

Pelo quadro clínico, suspeita diagnóstica e características radiográficas, foi decidido encaminhar o paciente à UTI. Foram pedidas sorologias para leptospirose e hantavirose. Ao hemograma, apresentava hematócrito de 40,8%, hemoglobina de 13,6 g/dl, 7000 leucócitos, dos quais 61% eram neutrófilos segmentados, 28% eram linfócitos e 11% eram monócitos. Não foram visualizadas formas jovens (bastões = 0). Havia plaquetopenia ( $71000 \text{ p/mm}^3$ ). Função renal preservada, com uréia de 25mg/dl e creatinina de 0,7 mg/dl. Eletrólitos em níveis normais, à exceção do cálcio iônico, de 6,24 mg/dl. Transaminases normais (TGO = 20 U/L e TGP = 10 U/L). Lactato de 10,6 mg/dl. CPK de 250 U/L e CPK-MB de 31 U/L. Proteínas



séricas de 4,5 mg/dl, albumina de 2,4 mg/dl. Coagulação: TAP de 17,9 segundos; Atividade de Protrombina <70%; KPPT de 50,6 seg. Produto de Degradação do Fibrinogênio: quantitativo de 5 µg/ml e qualitativo positivo. Não foi considerado necessário a instituição de ventilação mecânica e monitorização invasiva. Foi colocado cateter nasal de O<sub>2</sub> a 2l/min, acesso venoso com 100% do requerimento básico e sem dieta via oral. A diurese era de 1,4 ml/kg/h.

O controle através dos exames anteriormente mencionados se manteve, com aumento do hematócrito, chegando ao máximo de 44,2%; leucócitos de 11800 p/mm<sup>3</sup>, com 64% de segmentados e 3% de bastões). As plaquetas atingiram um mínimo de 50000 p/mm<sup>3</sup>, no segundo dia de UTI. No mesmo dia, referiu cefaléia, teve um episódio de vômito, continuava com dor abdominal, apresentou alguns episódios de hipotensão, continuava dispnéico. Foi então instituído o uso de dopamina, 5 µg/kg/min. Mostrou-se levemente acidótico em nova gasometria arterial, porém compensado. Uma nova radiografia de tórax mostrou aumento do infiltrado intersticial bilateral e aumento da congestão. Ao terceiro dia de evolução, a pressão arterial melhorou, assim como a dispnéia. A febre cessou, e passou a receber dieta via oral. A diurese manteve-se inalterada. Não teve mais vômitos, continuava com dor abdominal e hipoativo. Havia estertores subcrepitantes audíveis em ambos hemitóraces, em bases pulmonares. O padrão radiológico permaneceu inalterado. A partir do quarto dia de UTI, mostrou-se alerta, obteve melhora da taquipnéia (FR=60 movimentos respiratórios por min), houve remissão completa da cefaléia e da dor abdominal, a diurese era de 2,5 ml/kg/min. No mesmo dia, não tinha mais queixas ao exame físico, e melhora significativa também foi verificada através dos exames laboratoriais e do padrão radiológico, que era praticamente normal (Figura 7). A dopamina foi suspensa, a saturação de O<sub>2</sub> era de 99%. Teve alta da UTI ao quarto dia, à noite.

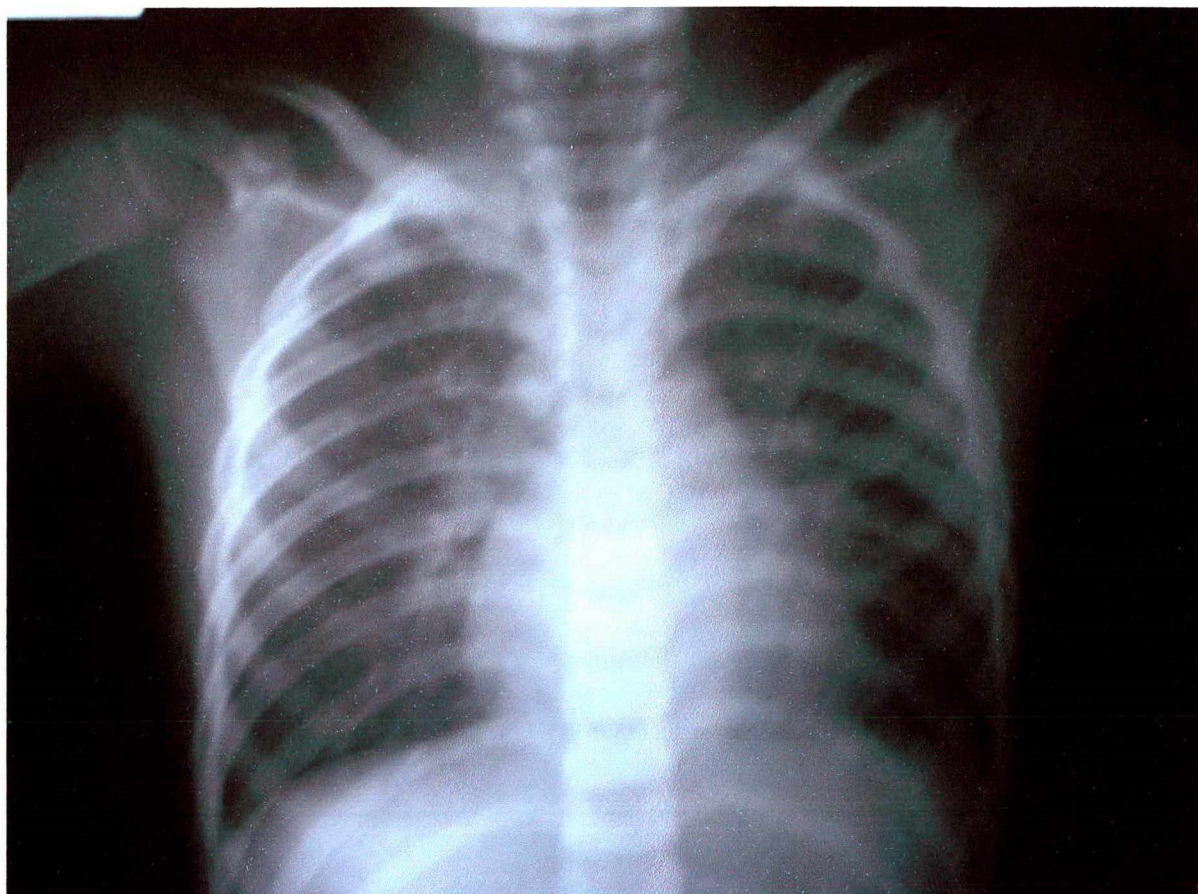


Figura 7: Infiltrado intersticial difuso discreto.

Permaneceu por mais três dias em enfermaria, em isolamento, onde continuou sendo feito controle laboratorial e radiológico. O paciente mostrava-se então alerta, bem humorado, aceitando bem a dieta, afebril, eupnéico. O hematócrito retornou ao normal, assim como o padrão radiológico. Foi verificado remissão das petéquias. Teve alta hospitalar após o sétimo dia de internação. O diagnóstico de hantavirose só foi confirmado após a alta, quando o resultado do exame foi recebido: IgM e IgG positivos para hantavírus (ELISA).

### Caso 3

C.A.S., 11 anos, sexo feminino, natural e procedente de Rancho Queimado. No momento da admissão, refere que há seis dias apresenta febre de 39°C, vômitos (aproximadamente 2 episódios ao dia), astenia, fadiga, anorexia e cefaléia. Negava dispnéia. Reside em área rural, onde teve contato com paiol infestado por ratos. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, corada, hidratada, eupnéica, afebril. A pressão arterial (PA) era de 100x50 mmHg. Tinha boa perfusão periférica. Não havia alterações à ausculta pulmonar e cardíaca. O abdome era plano, flácido e indolor, sem visceromegalias. Sinais meníngeos estavam ausentes.

Foram solicitados exames laboratoriais e radiografia de tórax. O exame parcial de urina (PU) evidenciou proteinúria de 3614 mg/L, ausente de bactérias. No hemograma, o hematócrito era de 37%, hemoglobina de 12,4 mg/dl; leucócitos de 7100 p/mm<sup>3</sup> (51% segmentados, 2% bastões e 34 % linfócitos). Plaquetas: 121000 p/mm<sup>3</sup>. À radiografia de tórax, houve dúvida quanto à presença de discreto infiltrado intersticial difuso.

No dia seguinte, foram solicitadas sorologias para leptospirose e hantavirose, além de novo hemograma, PU, uréia e creatinina. Manteve-se afebril e sem queixas durante todo o dia. O padrão radiológico era normal, assim como os resultados dos exames laboratoriais (à exceção das sorologias, cujos resultados ainda não eram disponíveis). Como não apresentou febre ou quaisquer outras alterações clínicas e laboratoriais, recebeu alta no terceiro dia de internação. Apenas após a alta, foi recebido o resultado das sorologias: não reagente para leptospirose, mas reagente para hantavirose (ELISA IgM positivo).



## 6. DISCUSSÃO

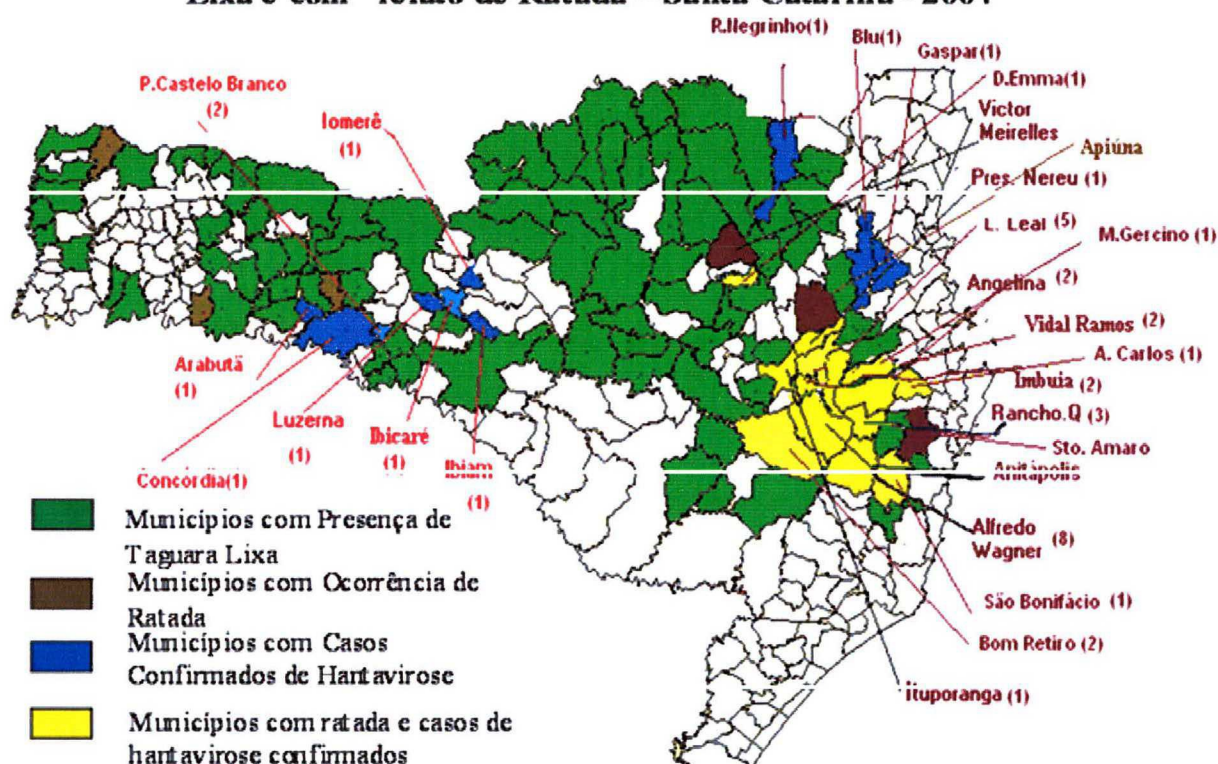
Nas Américas, principalmente na América do Sul, a hantavirose causando SPCVH em adultos é motivo de amplos estudos,<sup>51,52</sup> mas em crianças não tem sido motivo freqüente de investigação. É possível que a razão da falta de motivação dos pesquisadores em aprofundar e abranger o estudo desta infecção na faixa pediátrica seja a seguinte: a maioria dos estudos já realizados neste âmbito demonstra que a evolução da doença nesta faixa etária pouco difere da que ocorre no adulto e a baixa incidência de infecção.<sup>1,9,16</sup>

No presente estudo, foi descrita a evolução do quadro de hantavirose nas três crianças abaixo de 15 anos que contraíram o vírus, no ano de 2004, em SC. Este número, por si só, já corrobora os dados de estudos estrangeiros: das 41 pessoas infectadas em SC, 3 estavam abaixo dos 15 anos (7,31%), uma tinha 15 anos (2,43%); o restante era maior de 18 anos. Entretanto, nenhum destes casos foi a óbito, enquanto estudos nos EUA e em outros países sul-americanos demonstram índices de óbito semelhantes entre crianças e adultos (30% – 50%).<sup>2</sup>

Em Santa Catarina, de acordo com dados epidemiológicos, o número de casos aumentou significativamente em 2004.<sup>9,14,15</sup> Os seguintes fatores, até o momento, podem explicar este fato: perfil agrícola: na maioria dos casos do RS – SC – Argentina, envolvendo lavouras de milho / matas próximas; construção de paióis ou outros anexos que permitam a entrada dos roedores e acesso direto à ração estocada ou grãos; manejo da lavoura do milho, tanto no uso do “plantio direto”, como na manutenção de parte da colheita (espigas ou sacos de milho debulhado) durante a noite no local do plantio, o que permite o acesso dos roedores silvestres que depositam suas excretas no milho; desequilíbrios ecológicos importantes, onde o desmatamento associado à quase extinção dos predadores naturais (cobras, gaviões, corujas, lagartos, etc.) ocasiona o aumento da população de roedores e a invasão das residências e anexos na zona rural, quando se esgota a oferta de alimento; ocorrência do fenômeno conhecido como “ratada”, que seria o aumento da população de roedores devido a maior oferta de alimentos naturais, em função da floração e frutificação cíclicas de determinadas taquaras

da Mata Atlântica – (casos ocorridos em São Paulo e Santa Catarina); áreas de reflorestamento com Pinus ou Eucaliptos, onde a população de roedores se adapta ao novo habitat e quando da extração da madeira ocorre o contato do homem com o vírus (casos ocorridos no Paraná); urbanização de áreas rurais, fazendo com que bairros estejam localizados próximos a matas ou áreas rurais (casos de Uberaba – MG); invasão de residências rurais por ratos fugitivos de regiões inundadas de várzea durante um período de chuvas torrenciais (casos do Paraguai).<sup>14,15</sup>

### Municípios Com Casos Confirmados de Hantavirose, Com Presença de Taquara Lixa e com relato de Ratada – Santa Catarina - 2004



Fonte: DIVE/SESSC

Dados até 20/01/2005

Figura 8: O mapa indica as cidades nas quais se correlaciona a floração da taquara lixa, o fenômeno da “ratada” e o número de casos por municípios.

Todos os pacientes apresentam dados epidemiológicos compatíveis para o contágio da doença. Todos residiam em área agrícola; o primeiro paciente ajudou a limpar paiol onde havia



ratos; o segundo, manipulou um rato (contato direto); o terceiro ajudou em colheita e armazenagem de grãos. Os dois primeiros eram oriundos do mesmo bairro, no município de Alfredo Wagner. Neste município, houve oito casos confirmados, e também ocorreu o fenômeno da “ratada” (vide mapa 2).

Como não foi possível precisar a data em que os pacientes descritos desenvolveram atividades de risco, torna-se impossível estimar o período de incubação. O período prodrômico variou de três a seis dias aproximadamente, mas foi difícil de caracterizar, já que nenhum dos três pacientes apresentou as duas fases (prodromica e SPCVH) nitidamente distintas; aliás, apenas o paciente 2 evoluiu com uma forma leve de SPCVH, sendo o único a ser internado em UTI.

O início dos sintomas caracterizou-se pela presença de febre em todos, e que permaneceu de dois a quinze dias; os demais sintomas variaram em cada paciente, entre mialgias, prostração, dor abdominal, vômito, cefaléia e taquidispnéia. Porém, nenhum evoluiu com insuficiência respiratória franca, não sendo necessária ventilação mecânica em nenhuma das crianças.

Em dois pacientes, houve alterações típicas da doença no aspecto radiográfico: infiltrado intersticial bilateral difuso e inespecífico, linhas B de Kerley; um deles desenvolveu derrame pleural unilateral. A evolução do quadro pulmonar à radiografia foi limitada, não chegando a ocorrer infiltrado alveolar. A remissão dos achados radiográficos foi rápida (um a cinco dias), compatível com evolução para cura.

Os achados laboratoriais de todos os pacientes incluíram discreta hemoconcentração, trombocitopenia e, apesar de um dos pacientes não ter apresentado leucocitose, todos tinham formas jovens (neutrófilos bastonados) em excesso no sangue periférico.

Os pacientes 1 e 2 apresentaram mais alterações comuns. Por exemplo, as provas de coagulação sanguínea mostraram TAP e KPTT aumentados em ambos, principalmente no paciente 2. Este último, além destas alterações, tinha Tempo de Protrombina reduzido. Estes fenômenos juntos podem ter precipitado o surgimento das petéquias neste paciente. Ambos apresentaram, ainda, aumento das transaminases hepáticas.



No paciente 1, foi instituído antibioticoterapia, devido ao diagnóstico diferencial de pneumonia atípica. Neste caso particular, o diagnóstico foi mais difícil, pois o fato de haver uma evolução mais prolongada (dez dias) confundiu os médicos, já que esta forma de evolução não é comum na hantavirose. O antibiótico, neste caso, foi empregado corretamente. Ainda como parte da investigação, foram solicitadas sorologias de algumas doenças que fazem diagnóstico diferencial com hantavirose: leptospirose, mononucleose, toxoplasmose e citomegalovírus – todas com resultados negativos. Foi suspenso o antibiótico quando o resultado da sorologia para hantavirose tornou-se disponível, com resultado positivo.

O paciente 2 teve uma apresentação mais típica da doença em relação aos outros, embora também benigna. Foi o único que apresentou taquidispnéia intensa (80 mov. resp./min), alteração da função renal (oligúria, aumento de uréia e creatinina), sintomas gastrointestinais (dor abdominal, náusea, vômito e diarreia), fenômeno hemorrágico clínico (petéquias), hipotensão, CPK e CPK-MB aumentadas. Também foi o único internado em UTI, embora esta medida tenha sido adotada do ponto de vista profilático, já que não necessitou ventilação mecânica e monitorização invasiva. Porém, foi considerado necessária a administração de dopamina, pois mostrou-se hipotenso. Após estas medidas de suporte, melhorou rapidamente, permanecendo na UTI por quatro dias.

A paciente 3 apresentou uma forma de hantavirose que poderia ter passado despercebida. Com sintomas mimetizando uma gripe, sem alterações ao exame físico (além da febre), com apenas um hemograma um pouco alterado, a paciente recebeu alta ao terceiro dia de internação. A proteinúria, neste caso, não foi de valor para o diagnóstico, e teve remissão em 24 horas. Esta paciente não era da mesma região que os outros, mas sim do município de Rancho Queimado, com três casos confirmados no ano de 2004.

Todos pacientes ficaram em isolamento respiratório. Em nenhum deles foi empregado o uso de corticóides e ribavirina. Nos casos descritos neste trabalho, curiosamente a evolução foi diferente em cada um dos três; porém, todos cursaram com cura, sem seqüelas.

Embora o número de casos analisados seja muito pequeno, a evolução destes confirma o caráter benigno da hantavirose em SC em crianças, conforme dados epidemiológicos da Secretaria de Saúde do Estado. Os fatores implicados neste fatos são ainda obscuros, e

requerem estudos. Talvez o atendimento precoce, em virtude da preocupação das mães, contribua para a boa evolução das crianças.

Seria de grande relevância o isolamento e identificação da(s) cepa(s) virais que estão causando doença em SC. Como o grau de morbidade da doença depende do tipo de hantavírus, talvez a espécie que esteja causando doença no Estado não seja muito agressiva, já que a mortalidade global (adultos + crianças) no ano passado, em SC, foi de 28,6% (abaixo da média mundial).

Contudo, o mais importante é a divulgação das características da doença e de sua forma de contágio. Com a informação, a população saberá se prevenir contra a doença e agir em caso de suspeita de contágio. Por outro lado, o profissional de saúde, em especial o médico bem informado, saberá conduzir o tratamento de forma correta e precocemente, podendo contribuir para reduzir a mortalidade produzida pela doença.

## **NORMAS ADOTADAS**

As normas adotadas para a produção deste trabalho foram as determinadas pelo Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, através da Resolução nº 001/2001 de 05 de julho de 2001.



## REFERÊNCIAS

1. Chapman L, Mackee Jr RT., Peters CJ. Hantaviruses. In: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1998. 2141 – 8.
2. Centers of Disease and Control and Prevention. Update: Hantavirus disease – United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1999; 48: 521 – 5. Disponível em [www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/index.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/index.htm).
3. Ferreira M S. Hantaviruses. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. [online]. 2003 Jan./Fev [capturado 2005 Fev 15]; 36(1): 81-96. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>
4. Campos GM. Estudo Clínico-Epidemiológico sobre a Hantavirose na Região de Ribeirão Preto, SP. [ dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2002. 71p.
5. Pincelli MP, Barbas SV, Carvalho RR, et al. Hantavirus pulmonary and cardiovascular syndrome. J. Pneumologia. [online]. 2003 Set./Out. [capturado 2005 Fev 15]; 29(5): 309-323. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>
6. Glass GE, Watson AJ, Le Duc JW, Childs JE. Domestic cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in the United States. Nephron 1994, 68:48-51.
7. FUNASA. Doenças infecciosas e Parasitárias – Guia de Bolso. Ministério da Saúde, 2004. 3<sup>a</sup> edição. p 202-8. Disponível em <http://dtr2001.saude.gov.br>
8. Figueiredo LTM, Campos GM, Rodrigues FB. Síndrome pulmonar e cardiovascular por Hantavirus: aspectos epidemiológicos, clínicos, do diagnóstico laboratorial e do tratamento. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2001, 34(1): 13-23.
9. Ministério da Saúde. Informe Epidemiológico – destaques – hantavirose. Disponível em: ([http://dtr2001.saude.gov.Br/svs/destaques/hanta\\_informe.htm](http://dtr2001.saude.gov.Br/svs/destaques/hanta_informe.htm)).

10. Custer DM, Thompson E, Schmaljohn CS, Ksiazek TG, Hooper JW. Active and Passive Vaccination against Hantavirus Pulmonary Syndrome with Andes Virus M Genome Segment-Based DNA Vaccine. *J. Virol.* 2003 setembro; 77(18): 9894-905.
11. Hooper JW, Custer DM, Thompson E, Schmaljohn CS. DNA Vaccination with the Hantaan Virus M Gene Protects Hamsters against Three of Four HFRS Hantaviruses and Elicits a High-Titer Neutralizing Antibody Response in Rhesus Monkeys. *Journal of Virology* 2001, September; 75(18): 8469-477.
12. Park K, Kim CS, Moon K-T. Protective effectiveness of Hantavirus vaccine. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2004 Dec [data da captura]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no12/04-0684.htm>
13. Schmaljohn C. Prospects for vaccines to control viruses in the family Bunyaviridae. *Review of Medical Virology.* 1994; 4:185-96.
14. O Surto de Hantavirose em Santa Catarina. Estado de Santa Catarina; Secretaria de Estado da Saúde; Diretoria de Vigilância Epidemiológica; Gerência de Controle de Zoonoses; Divisão de Vigilância de Roedores e Aves. 2004: p.1-16. Disponível em: [www.saude.sc.gov.br](http://www.saude.sc.gov.br)
15. Hantavirose. Estado de Santa Catarina; Secretaria de Estado da Saúde; Diretoria de Vigilância Epidemiológica; Gerência de Controle de Zoonoses; Divisão de Vigilância de Roedores e Aves. 2003: p.1-17 Disponível em: [www.saude.sc.gov.br/Eventos/ratada/ManualdeHantavirose.doc](http://www.saude.sc.gov.br/Eventos/ratada/ManualdeHantavirose.doc)
16. Tavares SA, Elkhoury MR, Lanzieri TM, Flores CC, Caldas CS, Dias RF, et al. Investigação de um Surto familiar de hantavirose envolvendo crianças, com suspeita de transmissão pessoa a pessoa, em Santa Catarina, Brasil, 2000. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde/FUNASA, Centro Nacional de Epidemiologia/CENEPI.
17. Bello O, Sehabiague G, Prego J, Leonardis D. Síndrome Pulmonar por Hantavirus – Caso Clínico. *Arch Pediatr Urug* 2003; 74(2): 123 – 7.
18. Plyusnin A, Vapalahti O, Vaheri A. Hantaviruses: genome structure, expression and evolution. *J Gen Virol.* 1996; 77: 2677-87.

19. Padula PJ, Colavecchia SB, Martínez VP, Gonzalez MO, Edelstein A., Miguel SDL, *et al.* Genetic Diversity, Distribution, and Serological Features of Hantavirus Infection in Five Countries in South America. *J. Clin. Microbiol* 2000, 38: 3029-35.
20. Silva MV, Vasconcelos MJ, Hidalgo NTR, *et al.* Hantavirus Pulmonary Syndrome: Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* [online]. 1997 Jul./Ago [citado 16 Fevereiro 2005] 39(4): 41-6. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>
21. Ferreira S., Nishioka SA., Santos TL, *et al.* Síndrome pulmonar por hantavírus no Brasil: aspectos clínicos de três novos casos. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* [online]. 2000 jan./fev [citado 16 Fevereiro 2005]; 42(1). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>
22. Figueiredo LTM, Morelli ML, Almeida VSO, Felix PR, Bruno JC, Ferreira IB, *et al.* Hantavirus pulmonary syndrome (HPS) in Guariba, SP, Brazil. Report of 2 cases. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 1999, 41: 131-7.
23. Silva-Vergara ML, Costa Jr JC, Barata CH, Curi VGM, Tiveron Jr CG, Teixeira AC. Hantavirus pulmonary syndrome in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002 [citado 21 Fev 2005], 97(6): p.783-7. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>
24. Mendes WS, Aragão NJL, Santos HJ, Raposo L, Vasconcelos PFC, Rosa EST, *et al.* Síndrome pulmonar por Hantavirus em Anajatuba, Maranhão, Brasil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* [online]. 2001 ago., [citado 16 Fevereiro 2005]; 43(4): 237-40. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>
25. Galeno H, Mora J, Villagra E, Fernandez J, Jury H, Mertz GJ, *et al.* First Human Isolate of Hantavirus (*Andes virus*) in the Americas. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2002 Jul [capturado 2002 Maio 30]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol8no7/01-0277-G1.htm>
26. Lemos, Elba Regina S. de, D'andrea, Paulo S., Bonvicino, Cibele R, *et al.* Evidence of Hantavirus infection in wild rodents captured in a rural area of the state of São Paulo, Brazil. *Pesq. Vet. Bras.*, 2004 Abr./Jun [citado 21 Fev 2005]; 24(2): 71-3. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php>



27. Romano-Lieber NS, Yee J, Hjelle B. Serologic survey for hantavirus infections among wild animals in rural areas of Sao Paulo State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001; 43:325-7.
28. Merino AC, Arias AA, Castillo HC. Primer caso de síndrome cardiopulmonar por hantavirus secundario a mordedura de ratón. . *Rev. chil. enferm. respir.* 2002 jul. [citado 22 Fevereiro 2005]; 18(3): 199-205. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php>
29. Enria D, Padula P, Segura EL, Peni N, Edelstein A, Posse CR, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person-to-person transmission. *Medicina (B. Aires)* 1996, 56: 709-11.
30. Wells RM., Estani SS., Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, et al. - An unusual outbreak in southern Argentina: person to person transmission? *Emerg Infect Dis.* 1997, 3(2): 171-4.
31. Pinna M., Martinez VP, Bellomo M., Lopez C, Padula P. Nueva Evidencia epidemiologica y a favor de la transmisión interhumana para el linaje Sout del Hantavirus Andes. *Comunicación Breve – Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 43-6.
32. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SDL, López NM, Rossi C M, Rabinovich RD. Hantavirus Pulmonary Syndrome Outbreak in Argentina: Molecular Evidence for Person-to-Person Transmission of Andes Virus. *Virology.* 1998 Feb 15; 241(2): 323-30.
33. Mascarenhas-Batista AV, Rosa ES, Ksiazek TG, Rosa APA, Leduc JW, Pinheiro F, et al. Anticorpos anti-hantavírus em escolares de Salvador, Bahia. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 1998 set./out., [citado 21 Fevereiro 2005]; 31(5): 433-40. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>
34. Constanza Castillo H, Jovita Mardones M, Eliecer Villagra C. Prevalencia de anticuerpos anti-Hantavirus en personal de salud en contacto directo con pacientes portadores del síndrome pulmonar por Hantavirus. Temuco 1997 a 1999. *Rev. méd. Chile. Santiago.* 2000 jun 128(7): 91-8.
35. Kitsutani PT, Denton RW, Fritz CL, Murray RA, Todd RL, Pape WJ, et al. Acute Sin Nombre Hantavirus Infection without Pulmonary Syndrome, United States. *Emer Infect Dis.* 1999, 5(5). Disponível em: [www.cdc.gov/ncddidod/eid/vol5n5/kitsutani.htm](http://www.cdc.gov/ncddidod/eid/vol5n5/kitsutani.htm)
36. Cameron S. Hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Med J* 2001; 2: 1-21 (citado 2001 Jun 8). Disponível em: <http://www.emedicine.com/emerg/topic861.htm>.

37. Center of Disease and Control and Prevention. Case Definitions for Infectious Conditions Under Public Health Surveillance. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997 May 02 46(RR10); 1-55.
38. Tapia M, Mansilla C, Vera J. Síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Experiencia clínica en diagnóstico y tratamiento. Hospital Coyhaique-Chile. Rev Chil Infect 2000 [citado 21 Fevereiro 2005]; 17(3): 258-69. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php>
39. Hallin GW, Simpson SQ, Crowell RE, James DS, Koster FT, Mertz GJ, et al. Cardiopulmonary manifestations of Hantavirus pulmonary syndrome. Critical Care Medicine. 1996 Feb; 24(2): 252-8.
40. Centers of Disease and Control and Prevention. Two Cases of Hantavirus Pulmonary Syndrome --- Randolph County, West Virginia, July 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004 Nov 26; 53(46): 1086-89.
41. Garrido GR, Arce JD. Caso clínico-radiológico para diagnóstico. Rev. chil. Pediatría .2001, maio [citado 21 Fevereiro 2005] 72(3): 244-6. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php>
42. Wenzel A, MS e Albornoz V Carmen. Caso clínico - radiológico pediátrico. Rev. chil. enferm. respir.. [online]. 2003 mar.19(1) [citado 21 Fevereiro 2005]: 35-7. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php>
43. Soza G, Lorca P, Puebla S, Wenzel M, Navarrete M, Villagra E, et al. Síndrome pulmonar por hantavirus en población infantil. Chile: Regiones IX y X. 1998-2000. Rev Chil Infect 2000; [citado 16 Fevereiro 2005]; 17(3). Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php>
44. Ramos MM, Overturf GD, Crowley MR, Rosenberg RB, Hjelle B. Infection With Sin Nombre Hantavirus: Clinical Presentation and Outcome in Children and Adolescents. Pediatrics 2001. 108: 17-27.
45. Pini NC, Resa A, Laime GJ, Lecot G, Ksiazek TG, Levis S, et al. Hantavirus Infection in Children in Argentina. Emerg Infect Dis. 1998 jan/mar; 4 (1): 85-7.
46. Galeno TM, Villagra H, Fernandez E, Jorge BQ, et al. Técnicas diagnósticas de infección humana por Hantavirus. . Rev. chil. infectol.. [online]. 2000 [citado 16 Fevereiro 2005]; 17(3): 211-5. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php>

47. Moreli ML, Sousa RLM, Figueiredo LTM. Detection of Brazilian Hantavirus by Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Amplification of N Gene in Patients with Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2004 Out; 99(6): 633-8.
48. Constanza CH, Ximena CB, Maritza NC, Gonzalo OA. Neumonías atípicas graves y diagnóstico diferencial con el síndrome cardiopulmonar por Hantavirus. Experiencia clínica en tres casos confirmados. *Rev Chil Enf Respir* 2003; 19: 101-8.
49. Mertz GJ, Vial PA. Emergencia del síndrome cardiopulmonar por Hantavirus en las Américas. *Rev. chil. infectol.*, 2000 [citado 21 Fevereiro 2005] 17(3): 181-5. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php>
50. Toro J, Veja JD, Khan AS., Mills JN, Padula P, Terry W, et al. An Outbreak of Hantavirus Pulmonary Syndrome, Chile, 1997. *Emer Infect Dis.* 1998, 4(4): 687-94.